

**PHARMAKODYNAMISCHE WECHSELWIRKUNGEN
ZWISCHEN CINNARIZIN UND
AZETYLSALIZYLSÄURE
EINE EEG-UNTERSUCHUNG**

Robert Wittmann

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Auß der EEG-Abteilung (Prof. Dr. J. KUGLER)
der Psychiatrischen Klinik (Prof. Dr. HIPPIUS)
der Universität München

PHARMAKODYNAMISCHE WECHSELWIRKUNGEN ZWISCHEN
CINNARIZIN UND AZETYLSALIZYLSÄURE

EINE EEG-UNTERSUCHUNG



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Robert Wittmann
aus Landshut

München 1977



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Hippus
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	14.3.1978

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	<u>Seite</u>
I. PROBLEM	3
II. METHODE	5
1. Versuchspersonen	5
2. Versuchsplan	5
3. Wirkstoffe	9
4. Untersuchungsablauf	10
5. EEG - Ableitungstechnik	15
6. Auswertung	16
III. MATERIAL	21
IV. BEFUND	23
1. EEG-Einzeldarstellungen	23
2. EEG-Mittelwertkurven	44
3. Besondere Graphoelemente	59
4. Okulogramm	70
5. Puls und Atmung	72
6. Neurologische Elementarbefunde	73
7. Revisionstest	75
8. Subjektives Empfinden	78
V. DISKUSSION	81
VI. ZUSAMMENFASSUNG	93
VII. LITERATURVERZEICHNIS	95

I. PROBLEM

In der ärztlichen Praxis wird zum Behandeln von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und Neuralgien sehr häufig Azetylsalizylsäure (ASS) als bewährtes Antirheumatikum und Analgetikum eingesetzt. Wenn solche Erkrankungen bei Menschen im vorgerückten Lebensalter auftreten, dann verbinden sie sich bisweilen mit den Symptomen einer allgemeinen Gefäß-Sklerose, die man durch Gabe von durchblutungsfördernden Mitteln zu bessern versucht. Eines der hierfür verwendbaren Präparate ist Cinnarizin.

Die modernen technischen Verfahren zum Bestimmen der Konzentration gewisser Substanzen im Blut, im Serum oder den Körpergeweben haben gezeigt, daß bei der Kombination von Medikamenten unerwartete Interferenzwirkungen auftreten können. Man bemüht sich deshalb, solche Wechselwirkungen zu bestimmen, um den Begleit- oder Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie, die das Ausmaß einfacher additiver oder antagonistischer Effekte übersteigen, vorbeugen zu können. Die Folgen von Interferenzwirkungen und deren praktische Bedeu-

tung für das Verhalten und Befinden der Kranken können in gewissen klinisch-experimentellen bestimmbaren Meßgrößen mitunter besser zum Ausdruck kommen als in den Serum- oder Gewebe-Konzentrationen. Da erst in jüngster Zeit die zentrale Wirkung der ASS in Tierexperimenten mit EEG-Untersuchungen genauer bestimmt wurde (PINELLI 76) und mit einer Sedierung zerebraler Neurensysteme einhergeht, haben wir elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen bei Versuchspersonen durchgeführt, um das Ausmaß der ASS-Wirkung und seine Änderung unter dem Einfluß einer Kombination mit Cinnarizin zu bestimmen. Um den Bedingungen der Behandlungspraxis möglichst nahe zu kommen, erhielt eine Gruppe von Versuchspersonen 4 Wochen lang eine Basistherapie mit Cinnarizin, eine andere Gruppe mit Placebo und zusätzlich in bestimmten Zeitabschnitten drei Tage lang ASS (COLFARIT) oder Placebo. Neben den polygraphischen EEG-Ableitungen wurden Fragebogen zum Befinden angelegt und Konzentrations-Leistungstests durchgeführt.

II. METHODE

1. Versuchspersonen

Zu dem Versuch wurden 16 Männer und Frauen vorge-
rückten Alters ausgewählt, die Zeichen einer be-
ginnenden zerebrovaskulären Insuffizienz (Vergess-
lichkeit, Konzentrationsschwäche, rasche psychische
Ermüdbarkeit, vasomotorische Kopfschmerzen usw.)
klagten, jedoch keiner stationären Behandlung be-
durften (Tab. 1). Die Personen stellten sich frei-
willig gegen Entgelt zur Verfügung. 4 von ihnen wa-
ren mit der Umgebung und der Ableitungstechnik be-
reits vertraut.

2. Versuchsplan

Die Studie war als doppelblinder Kreuzversuch mit
randomisiertem Verteilungsschlüssel und Verglei-
chen zwischen Wirkstoff und Placebo angeordnet. Die
Einnahmedauer der Kapseln (Cinnarizin oder Placebo)
betrug 29 Tage. An den Tagen 13-15 und 27-29 mußten
zusätzlich 3 Tabletten (ASS oder Placebo) pro Tag
eingenommen werden. Es wurden bei jeder Versuchs-

person eine Voruntersuchung am Tag 0 sowie 2 weitere Untersuchungen an den Tagen 15 und 29 vorgenommen. Der zweiten und dritten Untersuchung war die dreitägige Einnahme von 3 x 1 Tablette täglich mit 500 mg ASS (bzw. Placebo) zusätzlich zu der Basisbehandlung mit täglich 2 x 2 Kapseln Cinnarizin (bzw. Placebo) vorangegangen.
(Prüfplan Tab. 2)

Lfd. Nr.	Signatur	Alter	Gewicht	Größe	Geschlecht
Vp 1	OC.ED	57 a	50 kg	159 cm	f
2	FR.IN	51	80	162	f
3	HU.SE.	50	71	180	m
4	GÄ.GE.	53	55	162	f
5	SU.AN.	53	98	169	f
6	KU.JO.	52	88	173	m
7	HE.AN.	63	73	162	f
8	PR.MA.	55	73	165	f
9	BE.ER.	52	87	168	m
10	ST.AL.	50	79	175	m
11	OS.HE.	45	74	174	m
12	WA.NA.	52	63	162	f
13	KU.ED.	52	56	170	f
14	KR.AN.	60	77	170	f
15	RI.KR.	78	46	157	f
16	KA.MA.	80	54	153	f

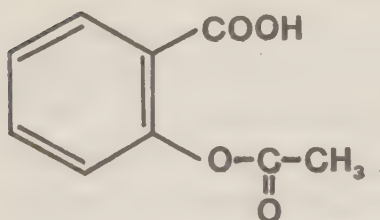
Tab. 1: Signatur, Alter, Gewicht, Größe und Geschlecht der Versuchspersonen

Versuchsperson (VP)		Tag 1-29	Tag 13-15	Tag 27-29
1	Behandlung	Placebo	ASS	Placebo
2		Placebo	ASS	Placebo
3		Cinnarizin	Placebo	ASS
4		Cinnarizin	Placebo	ASS
5		Placebo	Placebo	ASS
6		Cinnarizin	ASS	Placebo
7		Placebo	ASS	Placebo
8		Cinnarizin	Placebo	ASS
9		Cinnarizin	ASS	Placebo
10		Placebo	Placebo	ASS
11		Cinnarizin	ASS	Placebo
12		Cinnarizin	Placebo	ASS
13		Cinnarizin	ASS	Placebo
14		Placebo	Placebo	ASS
15		Placebo	Placebo	ASS
16		Placebo	ASS	Placebo

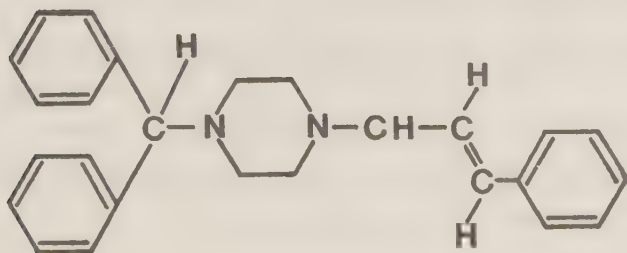
Tab. 2: Prüfplan

3. Wirkstoffe

Es wurden die Wirkstoffe Cinnarizin in Form von Kapseln mit 25 mg und mikroverkapselte Azetylsalicylsäure (Colfarit) in Tabletten zu 500 mg verwendet. In Verpackungsart und Aussehen unterschieden sich die Placebo-Kapseln und Placebo-Tabletten nicht von den Wirkstoffen. Die Einnahme erfolgte per os nach dem oben angegebenen Prüfplan.



AZETYLSALICYLSÄURE



CINNARIZIN

4. Untersuchungsablauf

Die Untersuchungen wurden in der Abteilung für EEG-Diagnostik der Psychiatrischen Klinik der Universität München durchgeführt. Sie erfolgten vom 10.11.1975 bis 19.12.1975 regelmäßig jeweils zur gleichen Tageszeit um tagesrhythmische Schwankungen auszuschließen. Die Untersuchungen wurden am Tag vor Medikationsbeginn, sowie am 15. und 29. Tag nach Medikationsbeginn vorgenommen (siehe Prüfplan).

a) Vor der EEG-Ableitung hatten die Versuchspersonen die "Liste körperlicher Symptome" (nach JANKE und LEHMANN) auszufüllen. Sie erfaßt 51 körperliche Symptome (z.B. Sodbrennen, Schwindelgefühl, Schnelerschlagen des Herzens usw.), die jede Versuchsperson selbst nach dem jeweiligen Ausprägungsgrad mit 0 (überhaupt nicht) bis 6 (sehr stark ausgeprägt) zu bewerten hatte. Die LKS ermöglicht das arztunabhängige Erfassen von Befindlichkeitsveränderungen während des Behandlungsverlaufes.

b) Hierauf wurde der "Revisionstest" nach STENDER/MARSCHNER durchgeführt, der Aufschlüsse über die Konzentrationsfähigkeit der Personen gibt.

Bei diesem Revisionstest, der dreimal durchzuführen war (Tag 0, 15, 29) mußten die Versuchspersonen einfache Rechenaufgaben aus einstelligen Zahlen kontrollieren und als "richtig" oder "falsch" kenntlich machen. Als Diskriminanzkriterien dienten: die bearbeitete Gesamtmenge der Aufgaben, die Zahl der Fehler und die Zahl der Verbesserungen.

c) Anschließend wurden neurologische Elementarbefunde erhoben (Tab. 3).

d) Sodann erfolgte die polygraphische EEG-Ableitung. Dazu lagen die Versuchspersonen in Straßenkleidung auf einer Liege im halbverdunkelten Raum, durch einen Vorhang vom Aufnahmeleiter und EEG-Gerät getrennt.

- e) Nach der Ableitung des EEG wurden Blutdruck und Puls jeweils im Liegen und Sitzen gemessen.
- f) Anschließend wurden die Versuchspersonen nach etwaigen Nebenwirkungen der eingenommenen Medikamente gefragt.

Finger - Fingerversuch

Finger - Naseversuch

Romberg

Blindgang

Seiltänzerblindgang

Dermographismus

Schweiß

Tremor, feinschlägig

Tremor, grobschlägig

Tab. 3: Neurologische Elementarbefunde

Ablauf der Untersuchungen
am Tag 0, 15, 29

A b l a u f :

Untersuchungsmethode	Prüfmaße	vor Ab- leitung	während Ablei- tung	nach Ablen- dung
"Liste körperlicher Symptome" (LES) JANKE & LEHMANN (1970)	1. Körperliche Insuffi- zienz- u. Unbehag- lichkeitsgefühle 2. Magen-Darm-Symptome 3. Parasympathische Symptome 4. Sympathische Symptome	x x x x		
"Revisionstest" STENDER/MARSCHNER Hofgreife 1972	5. Anhaltende Konzen- tration bei einfacher geistiger Tempoarbeit	x		
Erhebungen zur Anamnese und Cerebralinsuffizienz	6. Anamnese 7. Cerebrale Dysfunk- tion	x x		
Kleiner neurologischer Status	8. Finger-Finger-Versuch 9. Finger-Nasen-Versuch 10. Romberg 11. Blindgang 12. Seiltänzerengang 13. Tremor, feinschlägig 14. Tremor, grobschlägig 15. Dermographismus 16. Schweiß	x x x x x x x x x		
Blutdruck liegend	17. Blutdruck systolisch 18. Blutdruck diastolisch	x x		
Puls liegend	19. Pulsfrequenz		x	
E E G	20. Vigilanz 21. Vertex-Wellen 22. K-Komplexe 23. Sigma-Spindeln 24. Rho-Wellen 25. Theta-Wellen		x x x x x x	
Okulogramm	26. Rasche Augenbewegun- gen (RAB) 27. Langsame Augenbewe- gungen (LAB)		x x	
E K G	28. Herzschlagfrequenz		x	
Pneumotachogramm	29. Atemfrequenz		x	
Mechanogramm	30. Motorische Aktivität (MV)		x	
Blutdruck sitzend	31. Blutdruck systolisch 32. Blutdruck diastolisch			
Puls sitzend	33. Pulsfrequenz			

Protokollauszug: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

5. Ableitungstechnik

Die EEG-Ableitung erfolgte mittels Brückenelektroden. Die Elektroden (Stiftelektroden mit Kunststoffhaltern) wurden mit einer Elektrodenhaube nach EDISWAN rechts und links in paramedianen Längsreihen (frontal, präzentral, zentral, parietal, occipital) angeordnet. Die Raschen Augenbewegungen (RAE) und die Langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden über zwei Klebeelektroden in den lateralen Augenwinkeln mitgeschrieben. Die Pulsfrequenz wurde durch das EKG (Extremitätenableitung I) bestimmt. Die Atemfrequenz wurde mit Hilfe eines Thermistor-Fühlers der Firma Gruber ermittelt: Am Nasenrücken fixiert und vor eine Nasenöffnung ragend, reagiert dieses Gerät auf die unterschiedliche Temperatur der Inspirations- bzw. Expirationsluft.

Für alle 48 Ableitungen wurde ein 12-Kanal-Schreiber "Neurosript" der Firma Hellige verwendet. Er registrierte mit 8 Kanälen das EEG und mit je einem Kanal EKG, Okulogramm, Mechanogramm und Pneumotachogramm.

6. Auswertung

Die Bestimmung der Vigilanzstadien des EEG erfolgte visuell für alle aufeinanderfolgenden 40-Sekunden-Epochen, entsprechend einem Doppelblatt bei einem Papiervorschub von 15mm/sec. Diesen Teil der Auswertung übernahm ein Arzt, dem nur Alter und Geschlecht der Versuchspersonen bekannt waren. Als Beurteilungsgrundlage diente das durch Kugler modifizierte Schema von LOOMIS (Kugler 1966).

KUGLER unterscheidet 13 Vigilanzstadien, von A_0 bis E, denen die Zahlen 0 bis 12 zugeordnet werden, um die Erstellung von Mittelwertskurven der Vigilanz zu ermöglichen.

A_0 stellt hierbei das Wachstadium dar. A_1 und A_2 werden die Stadien der verminderten Vigilanz ("Unterwachheit") bezeichnet. Charakteristisch für das Einschlafen sind vorübergehendes Abflachen der Kurven mit Ersatz des α -Rhythmus durch flache ν -Wellen (B_0) und der Zunahme kleiner δ -Wellen und θ -Wellen (B_1): Kennzeichen des

leichten Schlafes sind hohe ν und δ -Wellen.
 Das Verhalten bei mittlerem und tiefem Schlaf
 (D-Stadium) ist gekennzeichnet durch Amplituden-
 zunahme und Frequenzminderung der δ -Wellen.

STADIENBEZEICHNUNG						EEG-MUSTER	
DEMENT/K.	LOOMIS	GIBBS	VERHALTEN	A ₀	ROTH	FÜHRENDES KENNZEICHEN	REAKTION
			Wachheit			Normvariante	Lidschlußeffect
I	A	very slight sleep	Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α -Diffusion α klein, spärlich, langsam	Lidschlußeffect Lidschlußeffect verringert oder paradox
	B		Nullstadium Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂		flache δ σ klein, δ mittelhoch σ mittelhoch, δ mittelhoch	keine kleine Vertex-W. hohe Vertex-W.
II	C	light sleep	Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe δ + σ , 30 % d. Zeit hohe δ , 50 % d. Zeit langs. δ , fast kont.	K-Komplexe
III	D	moderately deep sleep	Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ bis 30 % d. Zeit δ bis 50 % d. Zeit δ bis 80 % d. Zeit	breite K-Kompl. δ -Aktivation
IV	E	very deep sleep	Tiefer Schlaf	E	5	langs. δ , hoch kontinuierlich	keine
V IREN		early morning sleep	Periode der Augenbewegungen	PAB	0	flach, rasch, A ₁ —B ₂ mit Augenbew.	z. T. keine (B ₀) z. T. Vertex-W.

Abb. 1: Vergleichende Übersicht über die Schlafstadien

$A_0 = 0$ W-Stadium

$A_1 = 1$

$A_2 = 2$

$B_0 = 3$ I-Stadium

$B_1 = 4$

$B_2 = 5$

$C_0 = 6$ II-Stadium

$C_1 = 7$

$C_2 = 8$

$D_0 = 9$ III-Stadium

$D_1 = 10$

$D_2 = 11$

$E_0 = 12$ IV-Stadium

Tab. 5

Vergleichstabelle für die Transformation der Schlafstadienbezeichnung in Zahlenwerte und in die internationale Klassifikation (nach RECHT-SCHAFFEN und KALES 1968).

Die Auswertung der Graphoelemente erfolgte ebenfalls in 40 Sekunden-Epochen. Die Häufigkeit von Vertex-Wellen und K-Komplexen wurde ausgezählt. Die Graphoelemente Sigma-Spindeln, Rho-Wellen und Theta-Wellen wurden nach ihrer Auftretensdauer pro Analysenepoche mit den Indexwerten 0 bis 10 (entsprechend den Prozentzahlen 0-100) bezeichnet. Mit Rho-Wellen bezeichnet KUGLER Serien kleiner positiver steiler Wellen in den Okzipitalregionen, die den Lamda-Wellen des Wachzustandes sehr ähnlich sind, im Gegensatz zu diesen aber in Schlafstadien auftreten. Theta-Gruppen sind überhöhte kurze 4-7/s-Gruppen, wie sie bisweilen in Wachzustand und wechselnder Vigilanz vorkommen. Die Bezeichnung der übrigen Graphoelemente entspricht den klassischen Definitionen.

Die raschen Augenbewegungen (RAB) und die langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden ebenfalls mit Indexzahlen bewertet. Die RAB setzen sich aus kurzen, nystagmusähnlichen Bulbusbewegungen, willkürlichen und unwillkürlichen Blickbewegungen, Lidbewegungen

und Kontraktionen des musculus orbicularis oculi zusammen. Die LAB sind definiert als sinusförmige Pendelbewegungen mit einer Zyklusdauer von 3-5 Sekunden.

Die Indexwerte von 0 - 10 entsprechen dem prozentualen Anteil der jeweiligen Augenbewegungen an einer 40 Sekunden-Epoche. Der Indexwert 10 entspricht also 100% (Analog: 5=50%, 1=10%)

III. MATERIAL

Die 16 Versuchspersonen wurden an drei verschiedenen Tagen (0, 15, 29) untersucht. Daher standen von allen oben angegebenen Untersuchungen jeweils 48 Protokolle und 48 polygraphische EEG-Kurven zum Auswerten zur Verfügung.

Die Aufteilung der Versuchspersonen in zwei Gruppen erlaubte Vergleiche von je 8 Untersuchungsergebnissen der Kombinationen

Placebo - Placebo (Gruppe 1)

Placebo - ASS (Gruppe 1)

Cinnarizin - Placebo (Gruppe 2)

Cinnarizin - ASS (Gruppe 2)

mit den Kontrollen des Ausgangsverhaltens.

Die 48 polygraphischen EEG-Kurven dienten zum Darstellen der Vigilanzindizes in den einzelnen Vigilo-somnogrammen und dem Berechnen von Mittelwertskurven der Vigilanz bei den einzelnen Gruppen von Untersuchungen. Außerdem wurden die Indexwerte der einzelnen Graphoelemente als Charakteristikum bestimmter EEG-Stadien und die Prozentzeiten der einzelnen EEG-Stadien an der gesamten Ableitungsdauer errechnet.

Die Okulogramme dienten zur Bestimmung der Indexwerte für die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes (RAB) und der langsamen Augenbewegungen (LAB) bei Vigilanzschwankungen.

Aus den Elektrokardiogrammen und Pneumotachogrammen konnte der Verlauf der Änderungen von Puls- und Atemfrequenz ermittelt werden.

Der randomisierte Verteilungsschlüssel bedingte eine gewisse Inhomogenität der Gruppen, wie sich aus folgender Übersicht ergibt.

	Gruppe 1	Gruppe 2
Geschlecht		
M		
-	1 : 7	4 : 4
W		
Durchschnittsalter	61,5 a	57,6 a

III. BEFUNDE

1. EEG-Einzeldarstellungen

Allgemeine Beurteilung

Die EEG-Kurven der einzelnen Versuchspersonen zeigten unter Medikation von Cinnarizin bzw. ASS, sowie bei gleichzeitiger Gabe von Cinnarizin und ASS keine formalen Unterschiede der Aktivitätsformen gegenüber dem Ausgangsverhalten.

EEG-Beurteilung

- VP 1 Normales EEG vom α -Typ mit relativ häufigen β -Gruppen.
- 2 Normales EEG vom α -Typ mit μ -Aktivität und einzelnen β -Gruppen.
- 3 Normales EEG mit geringer Unregelmäßigkeit der α -Tätigkeit
- 4 Normales EEG vom α -Typ

- VP 5 Normales EEG mit niedriger, unregelmäßiger α -Tätigkeit und einzelnen β -Gruppen. Flüchtige Anomalie in Form von unregelmäßigen δ Gruppen, teils bilateral, teils links temporal.
- 6 Normales EEG vom α -Typ.
- 7 Normales EEG vom α -Typ mit relativ regelmäßiger Grundtätigkeit.
- 8 Abnormes EEG mit geringer Unregelmäßigkeit der α -Tätigkeit und bilateraler 2-3 Sekunden-Tätigkeit.
- 9 Normales EEG mit diffuser rascher Tätigkeit und β -Gruppen.
- 10 Normales EEG vom α -Typ mit kleinen λ -Wellen.
- 11 Normvariante mit unregelmäßiger, spärlicher α -Tätigkeit. Diffuse niedrige rasche Wellen und μ -Aktivität.

VP 12 Normales EEG mit unregelmäßiger α -Tätigkeit und diffuser rascher Tätigkeit.

13 Normales EEG vom α -Typ mit Unregelmäßigkeiten.

14 Normales EEG mit Unregelmäßigkeiten

15 Normvariante mit niedriger, unregelmäßiger Grundtätigkeit.

16 Normvariante mit niedriger, rascher Tätigkeit.

Zusammenfassende Übersicht

Normales EEG (α - Typ)	4; 6; 7; 10; 1; 5; 2
mit Unregelm.	3; 13; 14
diff.- rasch	9
Normvarianten	niedr.diff. u rasch 11; 12; 16
	sehr unregelmäßig 15
Abnormes EEG	bilat. 2-3 sec. Tätigk. 8;

mit θ - Gruppen	1; 2; 5; 9
ohne θ - Gruppen	3; 4; 6; 7; 8; 10; 11; 12; 13; 14; 15; 16
mit μ - Aktivität	2; 11
ohne μ - Aktivität	1; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 12; 13; 14; 15; 16

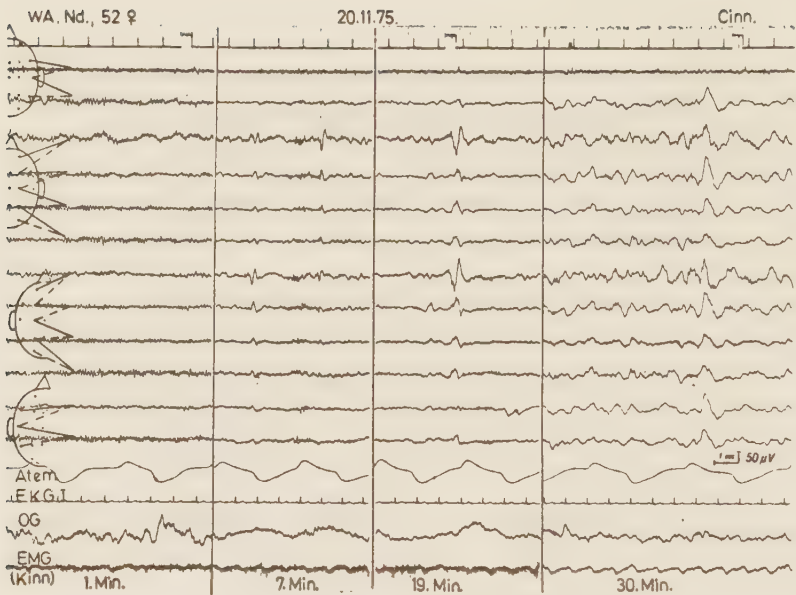


Abb. 2

Ausgangsverhalten und Schlafstadien des EEG einer Versuchsperson (WA. Nd. 52 a; v. 20.11.75).

1. Minute: Ausgangsverhalten mit regelmäßiger, spindeliger 10/sec-Tätigkeit von 20-40 Mikrovolt. Regelmäßige Atmung (Atem), normaler Sinusrhythmus im EKG I. Rasche Augenbewegungen des Wachzustandes im Okulogramm (OG), Spannung der Muskulatur am Kinn (EMG).

7. Minute Stadium 2 (B 2) mit niedriger, gemischter, langsamer und rascher Tätigkeit, einzelnen Vertex-Wellen, mit alternierenden Asymmetrien und Sigma-Spindeln. Atem regelmäßig, Pulsfrequenz unverändert. Im Okulogramm langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen, Muskelspannung am Kinn unverändert.

19. Minute Stadium 2 (C o) mit zeitweilig auftretenden langsameren 4-3/sec-Wellen mittlerer Amplitude und einzelnen K-Komplexen. Atmung unverändert. Pulsfrequenz unverändert. Im Okulogramm nur einzelne langsame Bulbusbewegungen nach K-Komplex. Muskelspannung am Kinn unverändert.

30. Minute Stadium 3 (D 1) mit höherer, langsamer Tätigkeit und einzelnen K-Komplexen und langsameren Sigma-Spindeln. Atmung flacher und langsamer, Pulsfrequenz nicht wesentlich verändert. Im Okulogramm keine merklichen Augenbewegungen (einstreuendes EEG), Muskelspannung am Kinn verringert (pulsatorische Artefakte).

Vigilanz

Durch den Randomisierungsplan wurden die 16 Versuchspersonen in 2 Gruppen zu je 8 Versuchspersonen geteilt (Tab.4, Seite 9).

Gruppe 1 erhielt 30 Tage 3 mal täglich Placebo, Gruppe 2 dagegen erhielt 3 mal täglich 75 mg Cinnarizin. Zusätzlich erhielten beide Gruppen an den Tagen 13-15 sowie 27-29 entweder Placebo oder 3 mal 500 mg ASS.

Es lagen also folgende Ableitungen vor:

Gruppe 1:

- a) Ausgangsverhalten ohne Medikation (Kontrollversuch)
- b) Verhalten nach Placebo + Placebo (Plac./Plac.)
- c) Verhalten nach Placebo + ASS (Plac./ASS)

Gruppe 2:

- a) Ausgangsverhalten ohne Medikation (Kontrollversuch)
- b) Verhalten nach Cinnarizin + Placebo (Cinn./Plac.)
- c) Verhalten nach Cinnarizin + ASS (Cinn./ASS)

Im folgenden Abschnitt sollen nun die in zwei Gruppen auftretenden Tendenzen aufgezeigt werden, sowie beide Gruppen miteinander verglichen werden. Die Einzeldarstellungen der Vigilo-Sonnogramme geben vorerst nur Aufschluß über die Schlafbereitschaft der einzelnen Probanden. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Ableitungen waren zum Teil erheblich.

Anmerkung:

Beim Berechnen der Mittelwerte für Vigilanz und Graphoelemente wurden bei Testperson 12 erhebliche Abweichungen von den Werten der übrigen Versuchspersonen festgestellt. Das Gesamtergebnis und seine Deutung wäre verfälscht worden. VP 12 wurde deshalb ausgeschlossen und gesondert betrachtet.

Wie in Kapitel IV gezeigt werden wird, war dies auf Grund der veränderten vegetativen Ausgangslage berechtigt.

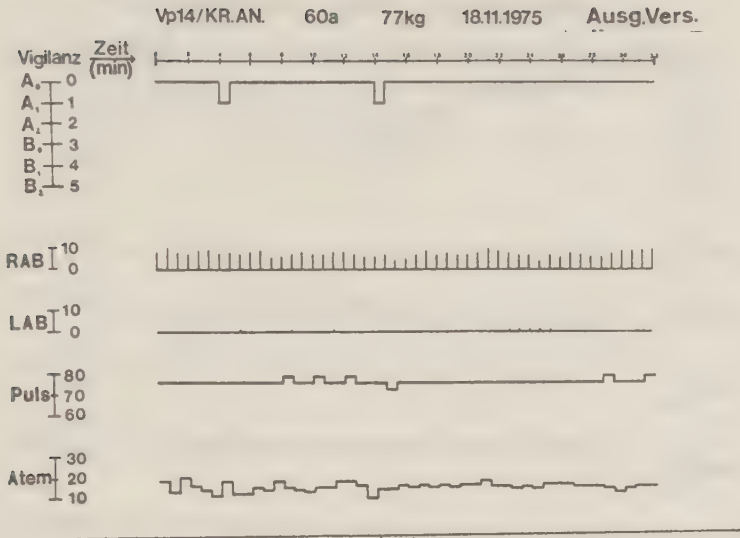


Abb. 3 Beispiel einer Einzelverlaufsdarstellung
des Ausgangsverhaltens
(VP 14/KR. AN.)

Anhaltende Wachheit während des ganzen
Versuches, nur zweimal geringes Absinken
der Vigilanz. RAB stets vorhanden, LAB
nur vereinzelt.
Puls und Atmung regelmäßig.

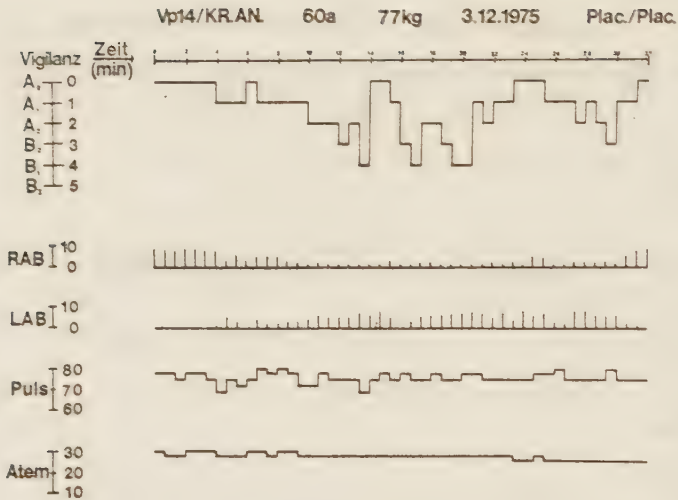


Abb. 4 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Placebo/Placebo (VP 14/KR. AN.)

Wachheit und Unterwachheit bis zur 10. Minute, dann bis Versuchsende abwechselnd Einschlafen, leichter Schlaf und Erwachen. Die RAB nehmen während der Schlafphasen an Häufigkeit ab, kommen aber nie ganz zum Erliegen; gleichzeitige starke Zunahme der LAB. Puls und Atemfrequenz nehmen in den Schlafphasen geringfügig ab.

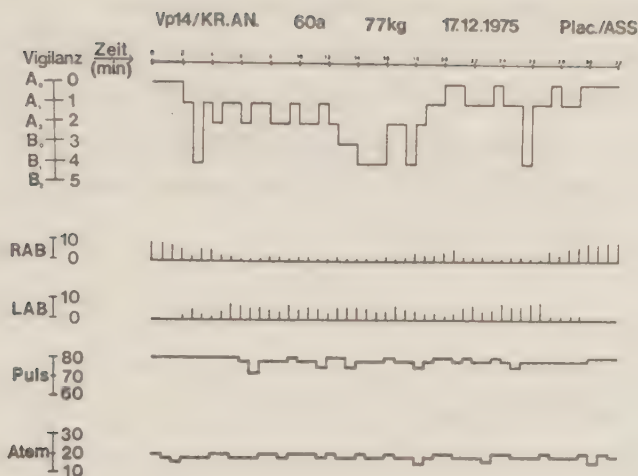


Abb. 5 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Placebo und ASS (VP 14/KR. AN.)

Rasch wechselnde Vigilanz im Zeichen der Ermüdung, von der 12. bis zur 20. Minute Übergang in leichte Schlafphasen. Dann abwechselnd Wachheits- und Ermüdungsphasen, lediglich noch in der 26. Minute leichter Schlaf. RAB werden mit zunehmender Wachheit häufiger. Mit Ausnahme des Wachzustandes sind LAB immer vorhanden. Puls und Atmung konstant.

Vergleicht man alle an Versuchsperson 14 vorgenommenen Ableitungen (Abb.3, 4 u. 5), so läßt sich feststellen, daß im Ausgangsversuch keinerlei Schlafstadien, bei den zwei Medikamenten-Versuchen annähernd gleich viele und gleich tiefe Schlafstadien zu beobachten sind.

Die größte Schlaftiefe liegt bei beiden Versuchen zwischen der 10. und 20. Minute. Sie ist in beiden Fällen gleich, nämlich B_1 .

Am Anfang und Ende der Ableitung ist jedesmal eine rasch wechselnde Vigilanz zu beobachten.

Die mittlere Vigilanz beträgt bei Placebo/Placebo 1.3, während sie nach Gabe von Placebo und ASS bei 1,5 liegt. Auch hierin unterscheiden sich beide Versuche nur unwesentlich

Dieses Verhalten darf als regulär bezeichnet werden, da bei weiteren 5 Versuchspersonen der achtköpfigen Gruppe (entspr. 75%) ähnliche Tendenzen deutlich wurden.

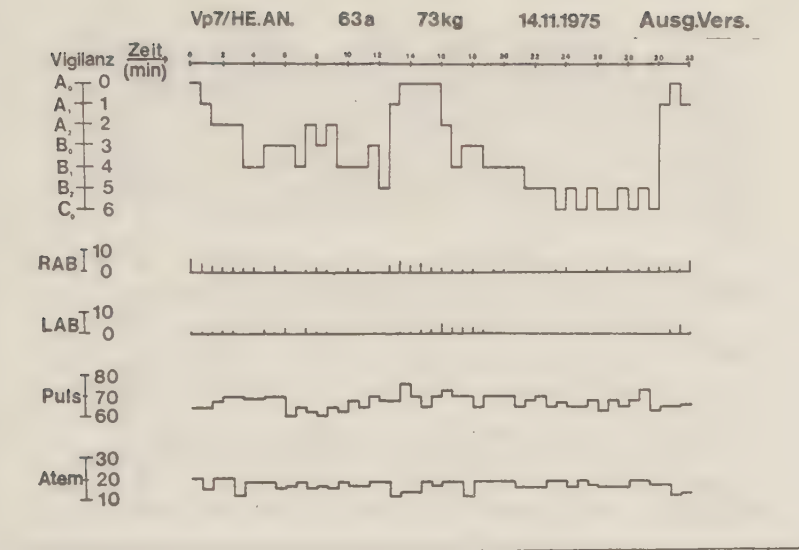


Abb. 6 Beispiel einer Einzelverlaufsdarstellung des Ausgangsverhaltens (VP 7/HE. AN.)

Rascher Übergang in spontane, leichte Schlafstadien. Abruptes Erwachen und erneutes Einschlafen; gleichmäßiger, leichter Schlaf bis zum schnellen Erwachen bei Versuchsende. RAB sind am häufigsten in den Aufwach-Phasen zu bemerken, jedoch auch vereinzelt während der Schlafphasen. LAB am häufigsten beim Übergang von Wachheit in Schlaf. Die Pulsfrequenz steigt bei jeder Wachphase.

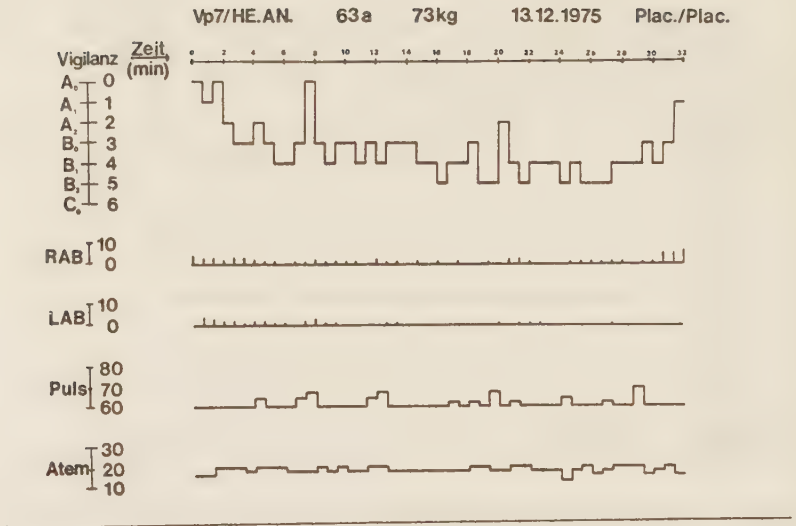


Abb. 7 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Placebo/Placebo (VP 7/HE. AN.)

Am Anfang schneller Wechsel zwischen Einschlafen, leichtem Schlaf und Erwachen. Ab der 8. Minute leichter aber gleichmäßiger Schlaf bis zum Versuchsende. RAB treten sporadisch während der gesamten Ableitung auf. LAB zahlreich während des anfänglichen Vigilanzwechsels, im leichten Schlaf nur noch vereinzelt.

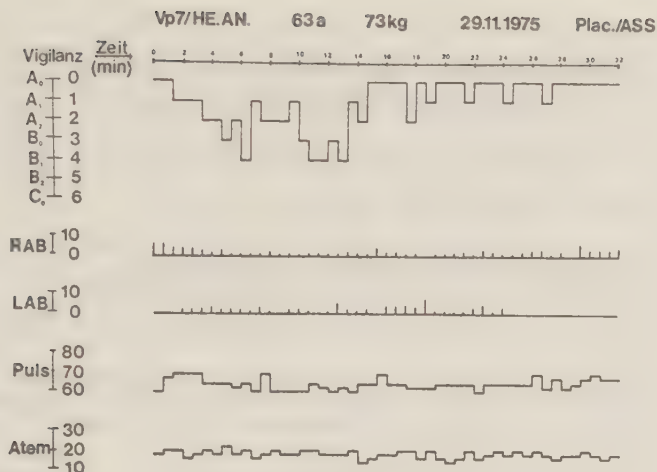


Abb. 8 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Placebo und ASS (VP 7/HE. AN.)

Leichter, unregelmäßiger Schlaf während der ersten Versuchshälfte. In der zweiten Hälfte durchgehende Wachheit, nur gelegentliches Absinken der Vigilanz. RAB stets in unterschiedlicher Anzahl vorhanden. LAB während der Schlafstadien und bei Absinken der Vigilanz. Die Pulsfrequenz steigt im Wachstadium leicht an.

Bei einem Vergleich der drei Ableitungen von Versuchsperson 7 fällt vor allem das Schlafverhalten im Ausgangsversuch und nach Placebo/Placebo auf, (mittlere Vigilanz jeweils 3,3) während nach Gabe von Placebo und ASS die Schlafneigung wesentlich geringer war (mittlerer Vigilanzindex 1,0). Der Schlaf nach Placebo/Placebo war gleichmäßiger, während die größte Schlaftiefe (C_0) im Ausgangsversuch erreicht wurde.

Die obigen Versuche können als Beispiel eines aregulären Verhaltens gelten, wie es bei drei der acht Personen dieser Gruppe festgestellt wurde.

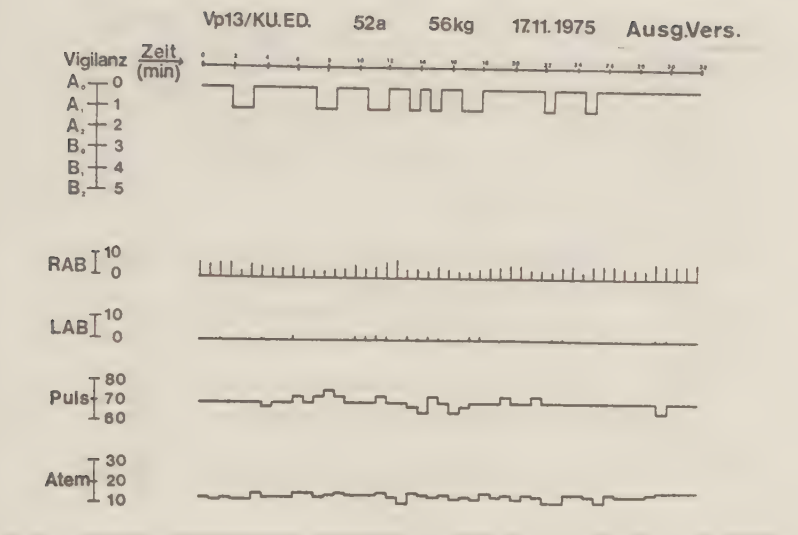


Abb. 9 Beispiel einer Einzelverlaufsdarstellung des Ausgangsverhaltens (VP 13/KU. ED.)

Ständige Wachheit während der ganzen Versuchsdauer, häufiges Absinken der Vigilanz, jedoch keine Schlafphasen. RAB sind durchgehend vorhanden; gelegentliche LAB bei absinkender Vigilanz. Pulsvariabilitäten bei Vigilanzänderungen.

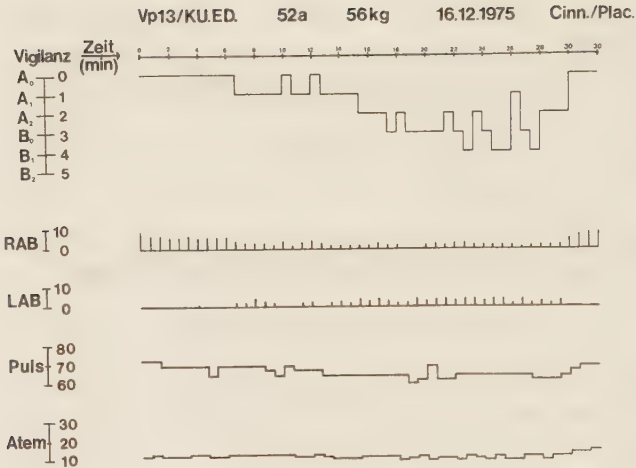


Abb. 10 Die gleiche Versuchsperson nach Gabe von Cinnarizin und Placebo (VP 13/KU. ED.)

Wachheit und Ermüdung während der ersten Versuchshälfte. Einschlafen und leichter Schlaf, unterbrochen von mehrmaligem Ansteigen der Vigilanz im zweiten Versuchsteil. Große Anzahl von RAB während der Wach-Phase. Nachlassende Tätigkeit während des unruhigen Schlafes, jedoch kein vollständiges Erliegen. LAB in der Schlafphase und bei absinkender Vigilanz erhöht. Der Puls ist im zweiten Versuchsteil erniedrigt.

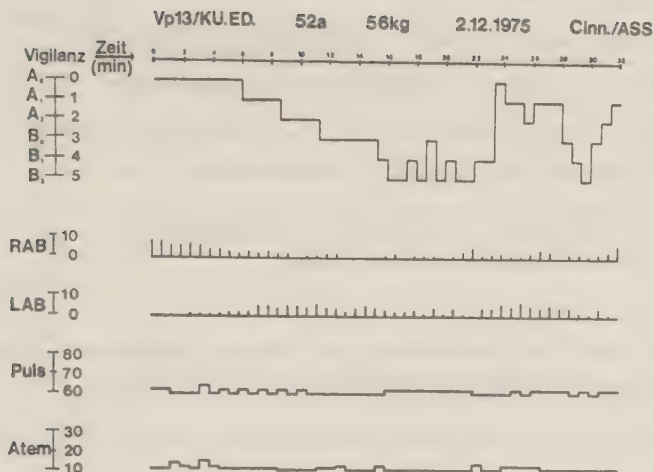


Abb.11 Die gleiche Versuchsperson nach Gabe von Cinnarizin und ASS (VP 13/KU. ED.)

Langsame, kontinuierliche Abnahme der Vigilanz. Dann ca. 10-minütiger leichter und ruhiger Schlaf. Rasches Erwachen in der 23. Minute und erneutes Einschlafen. Bei Versuchsende langsames Ansteigen der Vigilanz. RAB in der Initialphase sowie in den Phasen des Erwachens vorhanden. LAB sind am häufigsten in den Stadien der Ermüdung, vor Beginn des leichten Schlafes vorhanden. Nur geringe Schwankungen bei Puls und Atmung.

Bei der ausgewählten Versuchsperson dieser Gruppe gab es zwischen den drei Ableitungen augenfällige Unterschiede: Im Ausgangsverhalten waren keine Schlafphasen zu beobachten. Die größte erreichte Vigilanztiefe war A_1 , die mittlere Vigilanz betrug 0,2.

Nach Gabe von Cinnarizin und Placebo änderte sich das Schlafverhalten. Der leichte Schlaf war unruhig, die größte Schlaftiefe lag bei B_1 , die mittlere Vigilanz betrug 1,5.

Nach Einnahme von Cinnarizin und ASS trat eine längeranhaltende, ruhige Schlafphase auf. Diesmal lagen die größte Schlaftiefe bei B_2 , die mittlere Vigilanz bei 2,3. Das Schlafverhalten erscheint also erneut verändert. Dieses reguläre Verhalten zeigten 5 der 8 Versuchspersonen von Gruppe 2.

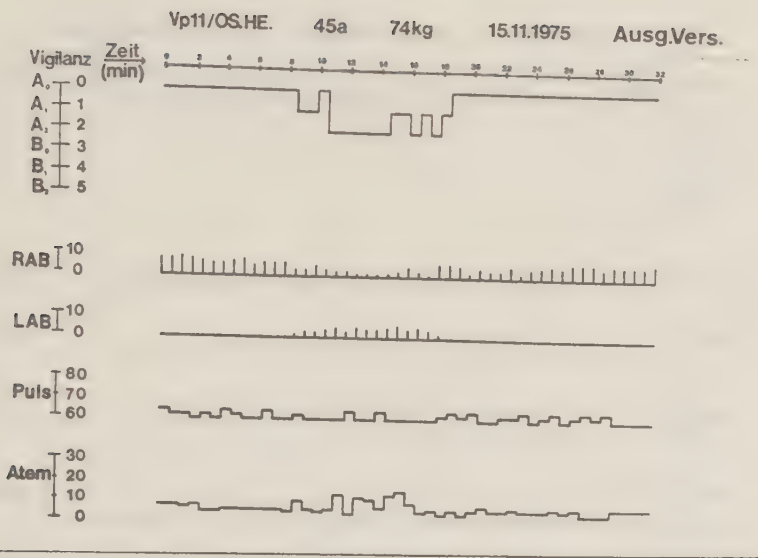


Abb.12 Beispiel einer Einzelverlaufsdarstellung des Ausgangsverhaltens (VP 11/OS. HE.)

Wachheit bis zur 10. Minute. Im mittleren Drittel Ermüdung, jedoch keine Schlafstadien. Dann erneutes Ansteigen der Vigilanz und Wachheit bis zum Versuchsende. Häufige, lediglich in der Ermüdungsphase reduzierte RAB. LAB nur im Stadium der verminderten Vigilanz.

In diesem Stadium nahm die Pulsfrequenz ab, die Atemfrequenz jedoch zu.

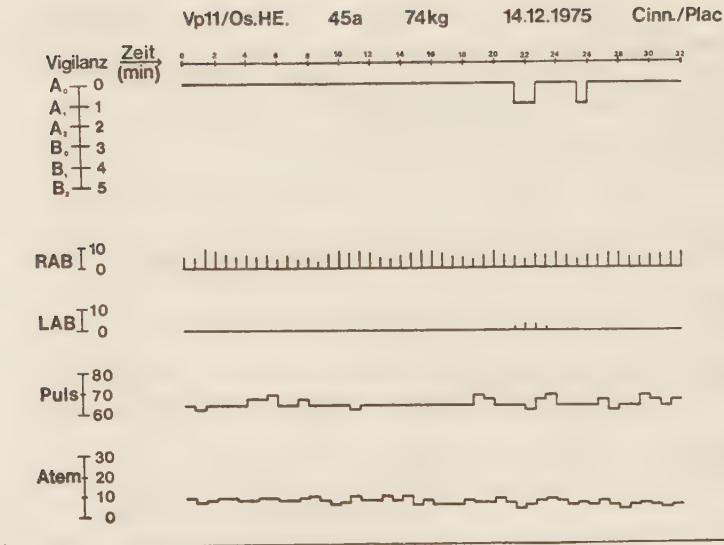


Abb.13 Die gleiche Versuchsperson nach Gabe von Cinnarizin und Placebo (VP 11/OS. HE.)

Durchgehende Wachheit mit gelegentlichem Absinken der Vigilanz. RAB durchgehend vorhanden. Keine LAB.

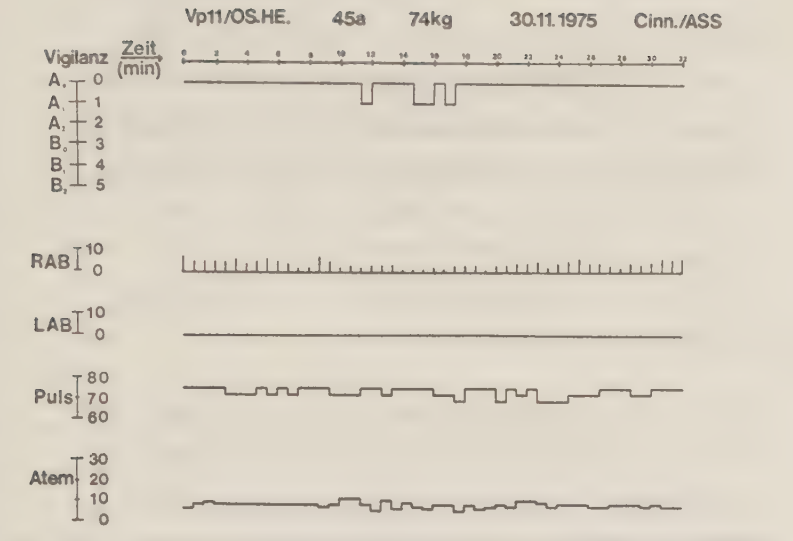


Abb.14 Die gleiche Versuchsperson nach Gabe von Cinnarizin und ASS (VP 11/OS. HE.)

Wie im 2. Versuch keinerlei Schlafneigung. LAB lediglich einmal bei absinkender Vigilanz. RAB durchgehend vorhanden.

Die drei Versuche an Testperson 11 lassen das areguläre Verhalten deutlich erkennen. Es sind zu keinem Zeitpunkt Schlafstadien vorhanden, lediglich im Ausgangsversuch war eine 10-minutige Ermüdungsphase zu bemerken. Von einer zunehmenden Verbesserung des Schlafverhaltens kann nicht gesprochen werden.

2. EEG-Mittelwertskurven

Eine weitere Beurteilung des Schlafverhaltens ist durch die Errechnung von Mittelwertskurven möglich. Erst anhand dieser Kurven kann entschieden werden, ob das Schlafverhalten einer Versuchsperson regulär oder aregulär zu nennen ist.

Die Erstellung der Mittelwertskurven der Vigilo-Somnogramme erfolgte nach der auf Seite 16 beschriebenen Methode.

Anschließend wurde noch zusätzlich der Gesamtmittelwert der Vigilanzindices der einzelnen Gruppen errechnet.

Diese Werte ergaben für:

	Ausgangsversuch	0,6
Gruppe 1	Placebo/Placebo	1,0
	Placebo/ASS	1,05
	Ausgangsversuch	0,8
Gruppe 2	Cinnarizin/Placebo	1,5
	Cinnarizin/ASS	1,9

Tab. 6 Gesamtmittelwerte der Vigilanz

Bei Vergleichen der Gesamtmittelwerte und der Mittelwertskurven der Vigilanz ergeben sich folgende Tatsachen:

Gruppe 1

Im Ausgangsversuch liegt der Gesamtmittelwert der Vigilanz bei 0,6. Die Vigilanz erreicht erst in der 20. Minute das A_1 -Stadium. Vorher bewegt sie sich meist um 0,6. Unabhängig von der Weckreaktion bei Ableitungsende nimmt die Wachheit ab der 28. Minute wieder zu.

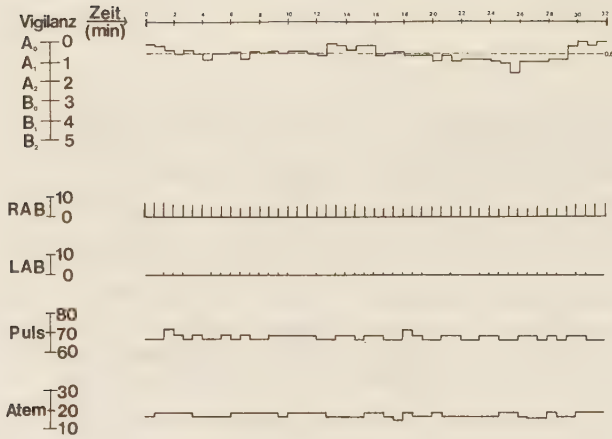
Insgesamt ist der Wachheitsgrad während des ganzen Versuchs annähernd konstant. Es gibt etwa in der 20. Minute Stadien der Hypovigilität (Unterwachheit).

Die Augenbewegungen verdeutlichen dieses Verhalten, da die RAB durchgehend in großer Anzahl, die LAB jedoch kaum vorhanden sind. RAB treten bei Hypovigilität und Schläfrigkeit auf.

Nach Gabe von Placebo/Placebo beträgt der Vigilanz-Gesamtmittelwert 1,0. Bereits in der 8. Minute wird das A_1 -Stadium erreicht. Bis zum Versuchsende bewegt sich die Vigilanz um den Gesamtmittelwert, wobei die Abweichungen nach oben oder unten mit zunehmender Versuchsdauer größer werden. Das leicht verbesserte Schlafverhalten kommt auch in einer geringfügigen Abnahme der RAB bzw. Zunahme der LAB zum Ausdruck.

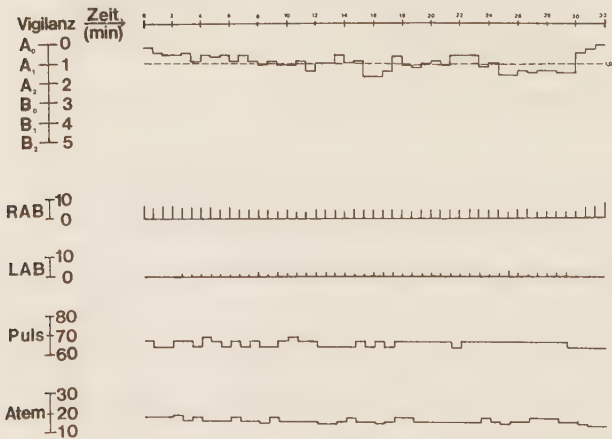
Nach Gabe von Placebo und ASS liegt der durchschnittswert der Vigilanz mit 1,05 nur unbedeutend über dem vorherigen Versuch. Diesmal wird das Stadium A_1 noch eher erreicht, nämlich bereits in der 3. Minute. Bis zur 15. Minute ist ein deutliches Absinken der Vigilanz festzustellen.

Es wird das A_2 -Stadium erreicht. In der zweiten Versuchshälfte steigt die Vigilanz langsam wieder an und bewegt sich gegen Versuchsende wieder auf das A_0 -Stadium zu. Die RAB überwiegen wie im Vorversuch, jedoch ist die Anzahl der LAB weiter gestiegen. Puls und Atmung sind im Gegensatz zu den beiden anderen Ableitungen auffällig konstant.



Ausgangsversuch (n=8)

Abb. 15: Mittelwertskurve des Ausgangsverhaltens Gruppe 1



Placebo + Placebo (n=8)

Abb. 16: Mittelwertskurve nach Placebo/Placebo Gruppe 1



Placebo + ASS 500mg (n=8)

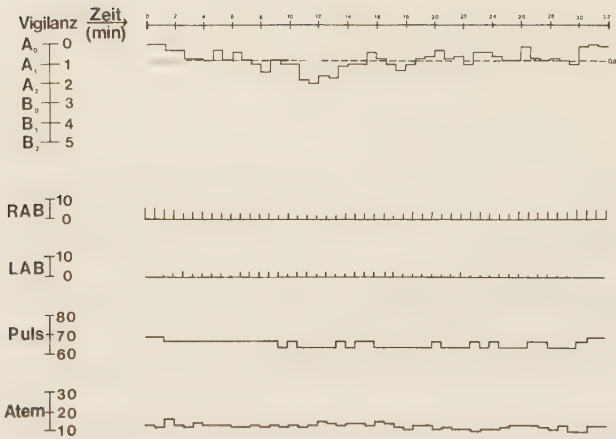
Abb. 17: Mittelwertskurve nach Placebo/ASS Gruppe 1

Gruppe 2

Im Ausgangsversuch liegt der Gesamtmittelwert der Vigilanz bei 0,8. Die Wachheitsminderung erfolgt relativ rasch, bereits in der 4. Minute wird A_1 überschritten, in der 12. Minute wird mit 2,1 (A_2) das Stadium der geringsten Wachheit erreicht. Bis zum Versuchsende sind keine großen Vigilanzschwankungen mehr feststellbar.

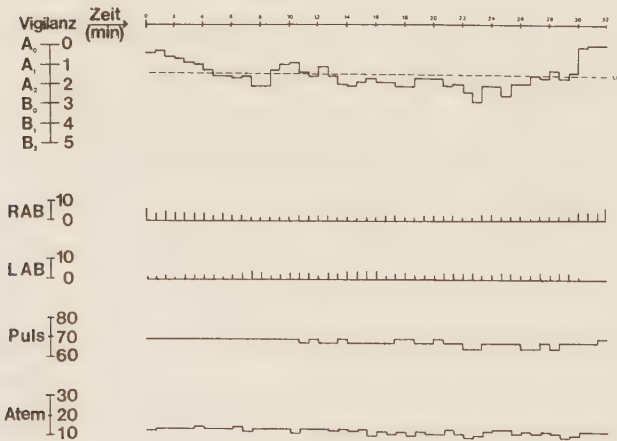
Nach Gabe von Cinnarizin und Placebo steigt der Gesamtmittelwert auf 1,5. Es erfolgt zu Versuchsbeginn eine rasche Vigilanzverminderung. In der 7. Minute wird das A_2 -Stadium erreicht. Zwischen der 13. und 27. Minute ist eine durchgehende, langsam zunehmende Ermüdung mit Schlaftendenz festzustellen, in deren Verlauf mit 2,9 (B_0) die größte mittlere Schlaftiefe dieses Versuchs erreicht wird. Nach dem abschließenden Weckreiz erfolgt ein steiler Vigilanzanstieg. Es ist eine etwa gleich große Anzahl von LAB und RAB vorhanden.

Nach Einnahme von Cinnarizin und ASS ist eine erneuerte Veränderung Schlafverhaltens feststellbar. Der Gesamtmittelwert der Vigilanz steigt auf 1,9. Bereits in der 4. Minute wird das A₂-Stadium überschritten. Die nun folgende Ermüdungsphase ist ungleichmäßig, hält jedoch bis zur 28. Minute an. Das Erwachen erfolgt langsam. Wie im Vorversuch liegt die größte mittlere Schlaftiefe bei 2,9; dieses Schlafstadium wird jedoch in diesem Test öfter erreicht. Während der Zunahme der Schlaftiefe ist ein Anstieg der LAB zu verzeichnen. Die RAB sind am häufigsten an Anfang und Ende des Versuches. Puls und Atmung sind bei allen Versuchen der Gruppe 2 relativ konstant, jedoch ist das Gleichmaß bei der Kombination von Cinnarizin und ASS am größten.



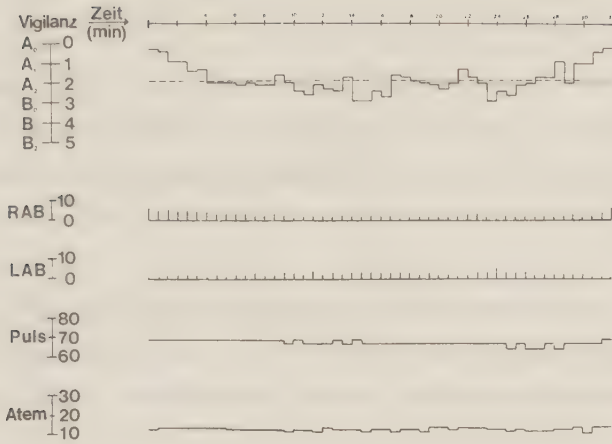
Ausgangsversuch (n=7)

Abb. 18: Mittelwertskurve des Ausgangsverhaltens Gruppe 2



Cinnarizin 75mg + Placebo (n=7)

Abb. 19: Mittelwertskurve nach Cinnarizin/Placebo Gruppe 2



Cinnarizin 75mg + ASS 500mg (n=7)

Abb. 20: Mittelwertskurve nach Cinnarizin/ASS Gruppe 2

Bei einer vergleichenden Betrachtung der zwei Kollektive läßt sich also bei beiden Versuchsgruppen ein Anstieg der Schläfrigkeitsneigung feststellen. Bei der "Placebo-Gruppe" (Gruppe 1) war ein deutlicher Unterschied nur zwischen dem Ausgangsverhalten und den beiden Versuchen mit Placebo bzw. ASS festzustellen. Kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen Placebo/Placebo und Placebo/ASS.

Anders dagegen verhielt sich die "Cinnarizin-Gruppe" (Gruppe 2). Von Versuch zu Versuch änderte sich das Schlafverhalten. Besonders groß war die Zunahme der Schläfrigkeitsneigung zwischen dem Ausgangsverhalten und dem Versuch mit Cinnarizin und Placebo. Nach Gabe von Cinnarizin und ASS zeigte sich das Schlafverhalten gegenüber dem Vorversuch erneut verändert, jedoch in geringerem Ausmaß als zuvor.

Beim Vergleich der Summe der prozentualen Anteile aller A-, B- und C-Stadien, etwa entsprechend den W, I und II-Stadien nach RECHTSCHAFFEN und KALES (Abb. 21) ließen sich Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen feststellen, wie sie nach Auswertung der Mittelwertskurven der Vigilanz zu erwarten waren.

Im Ausgangsversuch der Gruppe 1 überwiegen die A-Stadien bzw. W-Stadien mit 92% bei weitem. Bei den restlichen Versuchen an Gruppe 1 (Placebo/Placebo und Placebo/ASS) ist ein Rückgang der Häufigkeit der A-Stadien auf 86% bzw. 84% zu verzeichnen, wobei die B-Stadien entsprechend zunehmen.

Im Ausgangsversuch von Gruppe 2 haben die A-Stadien einen ähnlich hohen Anteil wie im analogen Versuch von Gruppe 1. In den Folgeversuchen ist jedoch eine deutliche Abnahme der A-Stadien zu Gunsten der B-Stadien bemerkbar. Diese Verschiebung wird besonders deutlich zwischen dem Kontrollversuch und der Ableitung nach Gabe von Cinnarizin und Placebo. Ein weiterer, wenn auch weniger auffälliger Rückgang der A-Stadien zeigt sich nach Cinnarizin und ASS.

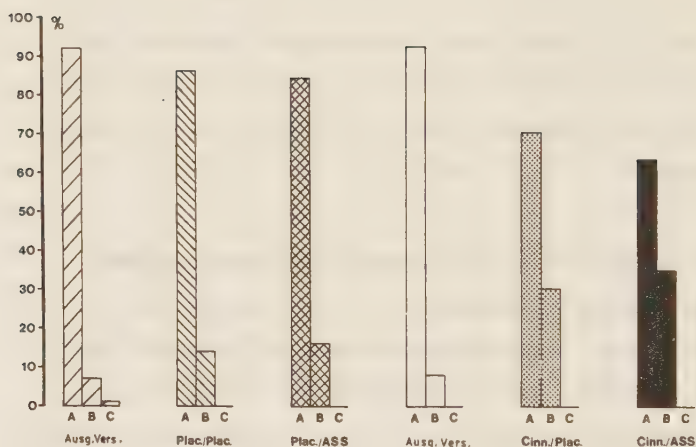


Abb. 21 Graphische Darstellung der Summe von A-, B- und C-Stadien

Der unterschiedlich geartete Anstieg der Schläfrigkeitsneigung der beiden Gruppen wird auch bei einem Vergleich der Prozentzeiten der einzelnen Vigilanzstadien deutlich. Vor allem das Verhalten der Vigilanzstadien A_0 und B_1 verdeutlichen die oben genannten Feststellungen:

		Ac	~1
	Ausg.Vers.	70 %	5 %
Gruppe 1	Plac./Plac.	50 %	7 %
	Plac./ASS	55 %	2 %
	Ausg.Vers.	61 %	4 %
Gruppe 2	Cinn./Plac.	40 %	13 %
	Cinn./ASS	30 %	22 %

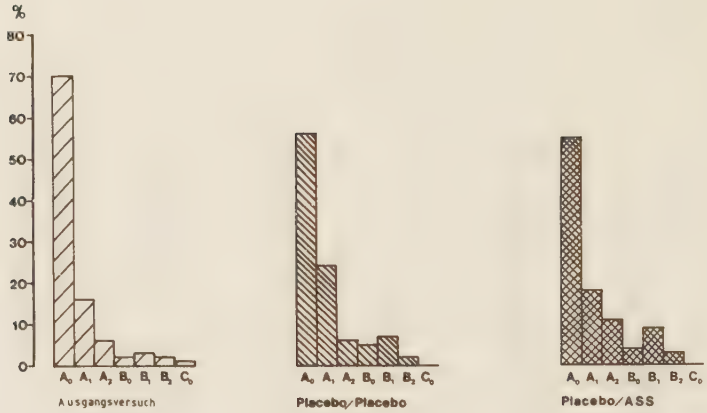


Abb. 22: Prozentzeit der Vigilanzstadien

Gruppe 1

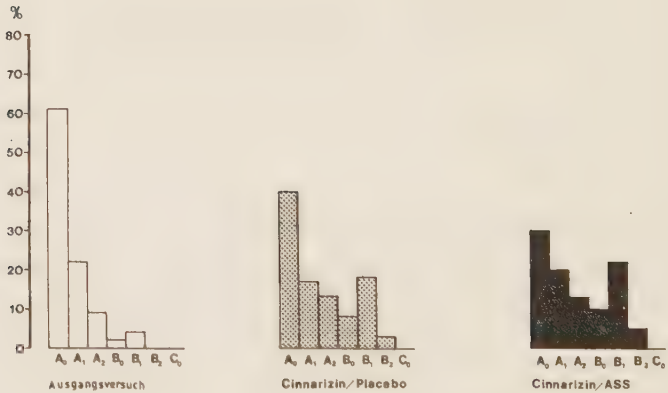


Abb. 23: Prozentzeit der Vigilanzstadien

Gruppe 2

3. Besondere Graphoelemente

Die in den Tabellen aufgeführten Werte enthalten wie schon berichtet, bei K-Komplexen und Vertexwellen die absolute Häufigkeit, bei Sigma-Spindeln, Rho-Wellen und Theta-Gruppen die dem prozentualen Zeitanteil (Prozentzeit) entsprechenden Indices.

Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen wurden dabei wieder entsprechend ihrer Gruppenzugehörigkeit zusammengefaßt.

Ausgangsverhalten

V					4	2	
K		1	1	2	18	7	3
G				1	6		
S							
29	22	17	4	1			
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₁	C ₀

Placebo/Placebo

V		3	6	1	13	3	
K		1	2	3	32	17	
G			1	3	21	6	
S			1	1	14	6	
29	13	14	10	2	1		
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀

Placebo/ASS

V		3	3	8	12	9	
K		3	16	7	43	23	
G		2	3	4	39	24	
S	2	2	7	15	47	6	2
29	21	31	15	5	13	1	
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀

Tab. 7: Indexwerte der Graphoelemente bezogen auf Vigilanzstadien Gruppe 1

Ausgangsverhalten

V		7	10	1	35		
K		4	5	1	34	1	
6		2	3	7	63	3	
9				1	7		
17	4	6	2				
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀

Cinnarizin/Placebo

V		5	20	15	90	20	
K	1	1	15	4	63	16	
6			9	13	86	16	
9							
17	2	4					
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀

Cinnarizin/ASS

V		7	9	11	96	13	
K		7	12	8	69	34	
6			9	24	73	30	
9			1				
17	2	8	2		1		
	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀

Tab.8: Indexwerte der Graphoelemente bezogen auf Vigilanzstadien Gruppe 2

Vergleicht man die prozentualen Anteile bestimmter Graphoelemente mit den Prozentzeiten der Vigilanzstadien, für die sie typisch sind, so ergeben sich für die Häufigkeit der Vertex-Wellen, K-Komplexe und Sigma-Spindeln ähnliche Unterschiede wie für die Prozentzeiten der EEG-Stadien.

Dabei treten einige charakteristische Merkmale auf. Generell sind Vertex-Wellen, K-Komplexe und Sigma-Spindeln in der Gruppe mit dem besseren Schlafverhalten, also in Gruppe 2, bei jedem Versuch fast doppelt so zahlreich als in Gruppe 1. Die Häufigkeit dieser drei Graphoelemente nimmt dabei etwa proportional zu dem Anstieg der B-Stadien zu. Ausnahmslos liegt das Maximum dieser Graphoelemente im Stadium B_1 . (Abb. 26 bis 31)

Bei den Theta-Gruppen ist ebenfalls ein eindeutiges Verhaltensmuster festzustellen. Wie die Abbildung zeigt, sind diese Wellen in Gruppe 1 wesentlich häufiger als in Gruppe 2. Darüber hinaus läßt sich feststellen, daß ihr Maximum bei beiden Gruppen meist im A_1 Stadium liegt. (Abb. 34 und 35)

In Gegensatz zu den übrigen Graphoelementen lassen sich bei den Rho-Wellen keine eindeutigen Tendenzen ableiten (Abb. 32 und 33)

Die Abbildungen 24 bis 35 führen das unterschiedliche Verhalten der einzelnen Graphoelemente bei beiden Gruppen vor Augen.

In den Säulendarstellungen wurden folgende Symbole verwendet:

V = Vertex-Wellen;

K = K-Komplexe;

♂ = Sigma-Spindeln;

Ⓔ = Rho-Wellen;

Ⓢ = Theta-Gruppen

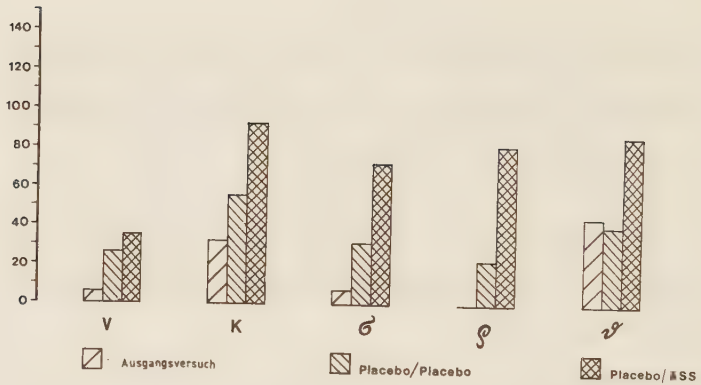


Abb. 24: Index-Gesamtwerte der Graphoelemente Gruppe 1

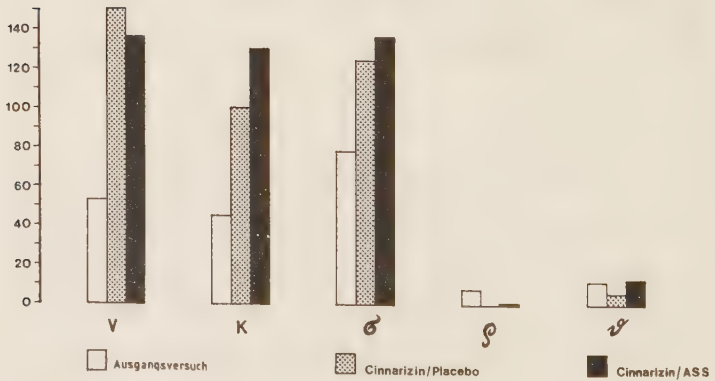


Abb. 25: Index-Gesamtwerte der Graphoelemente Gruppe 2



Abb. 26: Vertex-Wellen

Gruppe 1

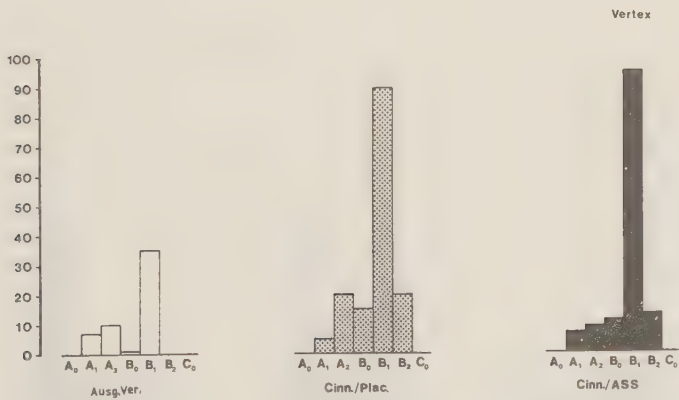


Abb. 27: Vertex-Wellen

Gruppe 2

K-Komplexe



Abb. 28: K - Komplexe

Gruppe 1

K-Komplexe

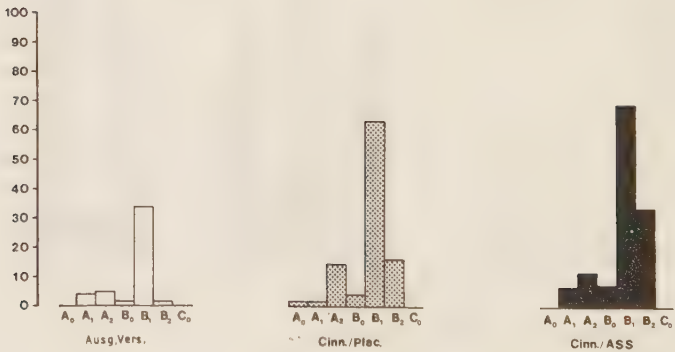


Abb. 29: K - Komplexe

Gruppe 2



Abb. 30: Sigma - Spindeln

Gruppe 1

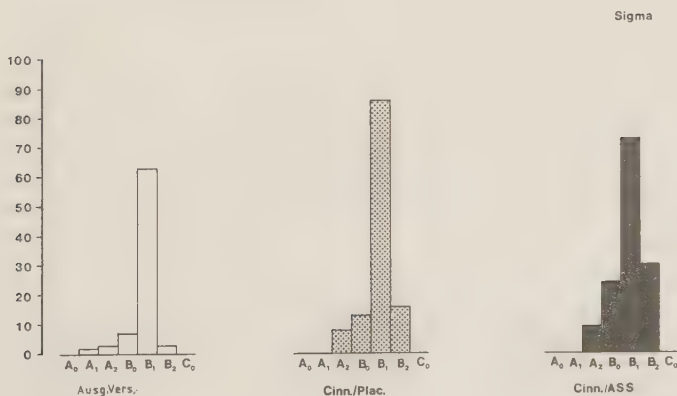


Abb. 31: Sigma - Spindeln

Gruppe 2

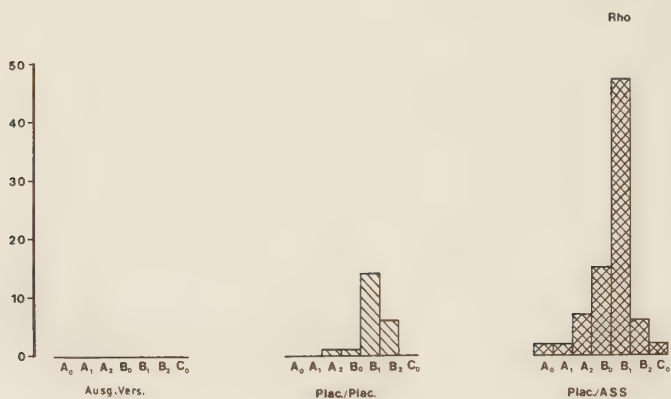


Abb. 32: Rho - Wellen

Gruppe 1

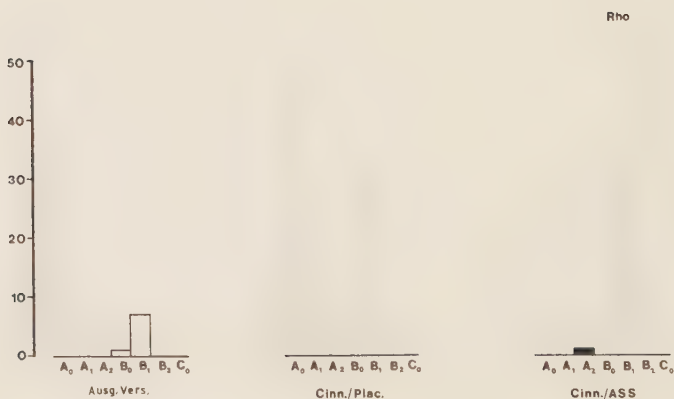


Abb. 33: Rho - Wellen

Gruppe 2



Abb. 34: Theta - Gruppen

Gruppe 1



Abb. 35: Theta - Gruppen

Gruppe 2

4. Okulogramm

Rasche Augenbewegungen (RAB)

Die RAB zeigten bei allen Versuchen ein reguläres Verhalten. Wie aus den Einzelverlaufsdarstellungen zu ersehen ist, nahmen sie mit zunehmender Schläfrigkeit ab, um bei einem bestimmten Vigilanzstadium ganz zu erlöschen. Dieses Stadium war individuell verschieden. Die RAB scheinen nur von der Schlaftiefe, nicht jedoch von den Medikamenten Cinnarizin oder ASS abhängig zu sein.

Wie bei den Einzelversuchen, so verhalten sich die RAB auch bei den Mittelwertskurven der beiden Gruppen.

RAB-Index:	Ausgangsverhalten	5,1	
	Placebo/Placebo	4,1	Gruppe 1
	Placebo/ASS	4,1	
	Ausgangsverhalten	3,5	
	Cinnarizin/Placebo	2,8	Gruppe 2
	Cinnarizin/ASS	2,6	

Tab. 9: Index-Mittelwerte der RAB

Langsame Augenbewegungen (LAB)

Die LAB setzen in der Regel ein, wenn die RAB abnehmen, um beim Übergang in tiefere Schlafstadien wieder zu verschwinden. Das reguläre Verhalten der LAB geht sowohl aus den Einzeldarstellungen, als auch aus den Mittelwertsberechnungen hervor:

LAB-Index:	Ausgangsverhalten	0,8	
	Placebo/Placebo	1,4	Gruppe
	Placebo/ASS	2,2	
	Ausgangsverhalten	2,1	
	Cinnarizin/Placebo	2,3	Gruppe
	Cinnarizin/ASS	2,5	

Tab. 10: Index-Mittelwerte der LAB

Dem Vergleich mit den Vigilanzindices (S. 45) ist zu entnehmen, daß eine große Abhängigkeit der Indexwerte für RAB und LAB von der Vigilanz besteht. Cinnarizin und ASS übten offenbar keinen direkten pharmakodynamischen Einfluß auf die Bulbustätigkeit aus.

5. Puls und Atmung

Die Mittelwertskurven von Puls und Atmung zeigen erwartungsgemäß mit zunehmender Schläfrigkeit ein Absinken von Herz- und Atemfrequenz.

	Puls	Atmung	
Ausgangsverhalten	68,1	16,9	
Plac./Plac.	66,0	16,4	Gruppe 1
Plac./ASS	64,3	16,4	
Ausgangsverhalten	67,6	13,5	
Cinn./Plac.	67,6	13,0	Gruppe 2
Cinn./ASS	67,6	13,0	

Tab. 11: Mittelwerte von Puls und Atmung

Ein Einfluß der Medikamente auf Puls und Atmung ist nicht feststellbar, mit den Vigilanzindices übereinstimmende Änderungen fehlen. Wohl aber ist der " Effekt der ersten Ableitung " erkennbar: Puls- und Atemfrequenz waren bei den Messungen des Ausgangsversuchs größer als bei den nachfolgenden Kontrollen. Darin scheinen die Erwartungsspannung und Bereitschaftreaktionen bei ängstlicher Erregtheit zum Ausdruck zu kommen.

6. Neurologische Elementarbefunde

Mit dem "kleinen neurologischen Status" wurden Basisdaten gemäß den beigefügten Dokumentationsbögen erhoben. Die Beurteilung erfolgte 4-stufig (von "nicht vorhanden" bis "stark ausgeprägt") zu jedem Untersuchungstermin. In diesem Test waren keine signifikanten Veränderungen während der Versuchsdauer zu beobachten.

VP 3 / Hu. Se.

Gruppe 1

		Tag 0				Tag 15				Tag 29			
		0*	+	++	+++	0	+	++	+++	0	+	++	+++
FFV			X				X				X		
FNV		X				X				X			
Romberg		X				X				X			
Blindgang		X				X				X			
Seiltänzerblindgang		X				X				X			
Dermographismus		X				X				X			
Schweiß		X				X					X		
Tremor, feinschlägig		X				X				X			
Tremor, grobschlägig		X				X				X			
Blutdruck		systol.		diastol.		systol.		diastol.		systol.		diastol.	
	liegend	120		80		115		75		120		80	
	sitzend	120		80		120		80		120		80	
Puls	liegend	60				64				56			
	sitzend	76				72				68			

* Ausprägungsgrade

0 = nicht

+ = schwach

++ = mittel

+++ = stark

München, den

(Datum)

(Unterschrift des Arztes)

Protokollauszug: Kleiner Neurologischer Status

P 15 / Ri. Kr.
Gruppe 2

		Tag 0				Tag 15				Tag 29			
		0	+	++	+++	0	+	++	+++	0	+	++	+++
RFV			X				X				X		
FNV		X					X			X			
Romberg			X			X				X			
Blindgang		X				X				X			
Seiltänzerblindgang		X				X				X			
Dermographismus		X				X				X			
Schweiß		X				X				X			
Tremor, feinschlägig		X				X				X			
Tremor, grobschlägig		X				X				X			
Blutdruck		systol.		diastol.		systol.		diastol.		systol.		diastol.	
	liegend	110		70		110		75		120		75	
	sitzend	120		80		120		80		130		80	
Puls	liegend	76				80				72			
	sitzend	84				84				84			

Ausprägungsgrade

0 = nicht
+ = schwach
++ = mittel
+++ = stark

München, den
(Datum) (Unterschrift des Arztes)

Protokollauszug: Kleiner Neurologischer Status

7. Revisionstest

Der Revisionstest ist ein allgemeiner Leistungstest zur Untersuchung anhaltender Konzentration bei einfacher geistiger Tempoarbeit (MARSCHNER)

Bei diesem Test sollen in 7,5 Minuten Rechenaufgaben (Addition einstelliger Zahlen mit einstelligen Ergebnissen) kontrolliert werden. Richtige Ergebnisse sind mit einem Haken, falsche Ergebnisse durch einen senkrechten Strich zu kennzeichnen.

Beispiel:

6	2		3	5	
2	1		6	4	
—	—		—	—	
8 ✓	3 ✓		9 ✓	9 ✓	6

Aus der Anzahl der gelösten Aufgaben, aus Fehlerquote und Häufigkeit von Verbesserungen sind Rückschlüsse auf die Konzentrationsfähigkeit möglich.

Nach Auswertung des Versuches mußten zwei Versuchspersonen ausgeschlossen werden. VP 16 hatte an einem Versuchstag ihre Brille vergessen, wodurch die Anzahl der bei diesem Versuch gelösten Aufgaben erheblich reduziert wurde. VP 5 war mit der Lösung der Aufgaben offensichtlich geistig überfordert.

Bei einer Betrachtung der durchschnittlichen Gesamtmenge von gelösten Aufgaben wird bei beiden Gruppen eine Steigerung gegenüber dem Erstversuch deutlich. Die Erklärung dafür dürfte hauptsächlich im sogenannten Lerneffekt liegen, der bei Versuchen dieser Art stets zu berücksichtigen ist.

Bei den Mittelwerten von Verbesserungen und Fehlern wird keine eindeutige Tendenz erkennbar.

Gruppe 1

	Gesamtmenge	Verbesserungen	Fehler
Ausgangsverhalten	280,1	1,2	0,5
Plac./Plac.	332,5	2,3	2,2
Plac./ASS	340,8	1,2	1,2

Gruppe 2

	Gesamtmenge	Verbesserungen	Fehler
Ausgangsverhalten	322,0	2,7	1,4
Cinn./Plac.	388,4	2,5	1,9
Cinn./ASS	372,5	3,9	1,4

Tab. 12: Übersicht über den Revisionstest

8. Subjektives Empfinden

Bei der Betrachtung der Nebenwirkungen der verabreichten Präparate legten wir unser Hauptaugenmerk auf Magen-Darm-Symptome, da bei länger andauernder Einnahme von ASS Ulcerationen der Mucosa von Magen und Darm beobachtet werden (COOKE).

Da die Medikationsdauer von ASS jeweils nur drei Tage betrug, ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf etwaige Nebenwirkungen.

Gruppe 1

	Ausgangsverhalten	Placebo/Placebo	Placebo/ASS
VP 1	o.B.	o.B.	Bauchschmerzen
2	o.B.	o.B.	o.B.
5	Sodbrennen	Übelkeit	Sodbrennen Übelkeit Völlegefühl
7	Sodbrennen	Sodbrennen Übelkeit	Bauchschmerzen Völlegefühl
10	Kloßgefühl im Hals	Kloßgefühl im Hals	Völlegefühl
14	o.B.	o.B.	Sodbrennen Übelkeit
15	Sodbrennen Übelkeit	o.B.	Übelkeit Völlegefühl Bauchschmerzen
16	Sodbrennen	o.B.	o.B.

Gruppe 2

	Ausgangsverhalten	Cinn./Plac.	Cinn./ASS
VP 3	Bauchschmerzen Völlegefühl eigenartiges Gefühl im Magen	Sodbrennen eigenartiges Ge- fühl im Magen	Sodbrennen eigenartiges Ge- fühl im Magen Völlegefühl
4	o.B.	eigenartiges Ge- fühl im Magen	o.B.
6	o.B.	o.B.	o.B.
8	o.B.	o.B.	eigenartiges Gefühl im Magen Völlegefühl
9	o.B.	Völlegefühl eigenartiges Ge- fühl im Magen	o.B.
11	o.B.	o.B.	o.B.
12	Übelkeit Bauchschmerzen Kloßgefühl im Magen	o.B.	o.B.
13	o.B.	o.B.	o.B.

Tab. 13: Übersicht über aufgetretene Magen-Darm-Symptome

IV. DISKUSSION

Die Kontrolle des Ausgangsverhaltens zeigt bei beiden Gruppen von Versuchspersonen niedrigere Indexwerte der Vigilanz als bei den nachfolgenden Untersuchungen. Es handelt sich dabei um einen bekannten Effekt, der mit der Gewöhnung der Versuchspersonen an die Untersuchungssituation zusammenhängt. Deshalb können für die Beurteilung der Wirkstoffeffekte nur die Kontrollen nach Placebo herangezogen werden.

Die Mittelwerte der Indizes der Vigilanz zeigen den Unterschied zwischen Ausgangsverhalten (0,6) und den später gewonnenen Werten, die voneinander kaum abweichen (1,0, 1,0) sehr deutlich. Eine Person dieser Gruppe zeigte jedoch ein irreguläres Verhalten, da sie bereits im Ausgangsverhalten stärkere Schlafneigung zeigte als bei den nachfolgenden Kontrollen.

Auch bei der zweiten Gruppe von Versuchspersonen war der Unterschied der Vigilanzindizes zwischen dem Ausgangsverhalten (0,8) und den nachfolgenden Kontrollen (1,5, 1,9) deutlich. Auch in dieser Gruppe gab es eine Versuchsperson mit irregulärem Verhalten

und eine Versuchsperson mußte bei den Mittelwertsberechnungen eliminiert werden, da sie beim Bestimmen des Ausgangsverhaltens wegen starker Kopfschmerzen in der Nacht vor der Untersuchung keinen Schlaf fand und beim Bestimmen des Ausgangsverhaltens in ungewöhnlich tiefe Schlafstadien fiel.

Die Vergleiche der Vigilanzindizes von den Placebo- und Wirkstoff-Kontrollen zeigen bemerkenswerte Unterschiede:

Placebo - Placebo	1,0
ASS - Placebo	1,0
Cinnarizin - Placebo	1,5
Cinnarizin - ASS	1,9

Man könnte daraus schließen, daß eine dreitägige Gabe von ASS keine besonderen Vigilanzschwankungen oder Schläfrigkeitsneigungen fördert. Eine vierzehntägige Cinnarizin-Medikation bewirkt dagegen stärkere Vigilanzschwankungen und die Kombination einer vierzehntägigen Cinnarizinbehandlung mit einer dreitägigen ASS-Gabe bewirkt eine stärkere Schlafneigung.

Zu ähnlichen Schlußfolgerungen gelangt man beim Beurteilen der Prozentzeiten von Stadien der Wachheit und

der beginnenden Schlüfrigkeit (A und B) bei den einzelnen Untersuchungen. Auch die Vergleiche der Profile aller einzelnen EEG-Stadien führen zu dem - selben Ergebnis: ASS allein bewirkt keine besonderen Vigilanzschwankungen, wohl aber Cinnarizin und im stärkeren Ausmaß die Kombination von Cinnarizin mit ASS.

In den Vergleichen der einzelnen Grapho-Elemente werden dagegen feinere Unterschiede deutlich, die einen entspannungsfördernden oder geringen sedierenden Effekt des ASS annehmen lassen. Dieser relativ geringfügige Unterschied im Oberflächen-EEG wird verständlich, wenn man auf die tierexperimentellen Befunde (PINELLI 76) zurückgreift, die eine Aktivitätsänderung als Ausdruck sedierender Effekte nur in bestimmten subkortikalen Strukturen (Ammonshorn und Amygdala) zeigt.

Nach Cinnarizin und kombinierten Cinnarizin-ASS-Gaben waren die Absolutwerte dieser charakteristischen Grapho-Elemente dagegen wesentlich größer; dabei ergaben sich aufschlußreiche Differenzen: nach der Kombination von Cinnarizin und ASS waren die Vertexwellen seltener als nach Cinnarizin allein, K-Komplexe und Sigma-Spindeln dagegen häufiger. Das kann dadurch bedingt sein,

daß bei Cinnarizin und ASS mehrere Versuchspersonen tiefere Schlafstadien erreichten, in denen die Vertex-Wellen als Charakteristikum leichter Schlafstadien nicht mehr, K-Komplexe jedoch häufiger auftraten. Dafür spricht sowohl das Verteilungsprofil der Prozentzeiten der einzelnen EEG-Stadien mit Reduktion von Wachheitsstadien und Zunahme tieferer Schlafstadien, wie auch der Unterschied zwischen den gemittelten Vigilanzindizes (1,5 zu 1,9).

Man kann also folgern, daß die genauere Analyse der Grapho-Elemente einen entspannungsfördernden oder geringen sedierenden Effekt des ASS zum Ausdruck bringt, der in den gemittelten Vigilanzindizes nicht zum Ausdruck kommt, daß Cinnarizin etwas stärker sedierend wirkt und die Kombination von Cinnarizin mit ASS flüchtige hypnotische Effekte entfaltet.

Das wird durch die Vergleiche der Verteilungsprofile der Vertex-Wellen, K-Komplexe und Sigma-Spindeln noch erhärtet.

Rho-Serien und kurze bilaterale Theta-Gruppen des EEG zeigten bei unserem Auswertungsverfahren zumeist ein reziprokes Verhalten zu den anderen Grapho-Elementen.

ten; sie treten gewöhnlich nur bei beginnender Schläfrigkeitsstadien auf, ihre Häufigkeit nimmt bei Übergängen in leichte Schlafstadien ab. Ihre Indexwerte waren beim Placebo relativ gering, nahmen aber unter dem Einfluß von ASS zu, nach Cinnarizin unter Kombination von Cinnarizin mit ASS traten sie dagegen deutlich zurück. Ihr Verhalten paßt somit zur Annahme eines entspannungsfördernden Effektes von ASS und einem stärkeren sedierenden Effekt von Cinnarizin und seiner Kombination mit ASS.

Die Indexwerte der Augenbewegungen stimmen mit der Hypothese über die Wirkungseffekte überein. Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes sind Ausdruck einer bestimmten motorischen Aktivitätsform, die unter dem sedierenden Effekt von Cinnarizin mit ASS geringer ist als nach Placebo und ASS.

Die langsamen Augenbewegungen bei Vigilanzschwankungen und beginnender Schläfrigkeit stehen in einem reziproken Verhältnis zu den raschen Augenbewegungen des Wachzustandes und sind ebenfalls im Einklang mit den unterschiedlichen spannungsfördernden bzw. sedierenden Effekten.

An den Mittelwerten von Puls und Atmung waren keine bemerkenswerten Unterschiede feststellbar, ebenso fehlten Unterschiede in den neurologischen Elementarbefunden. Auch die Blutdruckwerte zeigten keine verwertbaren Änderungen.

In den Leistungstests zeigten sich keine eindeutigen Tendenzen und besondere Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden. Die Wirkstoffe scheinen gelegentlich hyperazide Begleiterscheinungen (Sodbrennen, Völlegefühl) auszulösen, doch wurden derartige Erscheinungen auch schon beim Ausgangsverhalten und nach Placebo festgestellt, so daß ein eindeutiger Unterschied nicht nachgewiesen werden kann.

Es ist die eindeutige Überlegenheit der EEG-Untersuchung zur Vigilanzbestimmung den psychometrischen Tests gegenüber hervorzuheben. Die feinen Unterschiede der pharmakodynamischen Wirkungen sind psychometrisch nicht erfaßbar. Diese Tests sind wesentlich weniger empfindlich und nur zum Erfassen massiverer Unterschiede geeignet.

Anmerkung

Versuchsperson 12 war in den Mittelwertsberechnungen von Cinnarizin / Placebo und Cinnarizin / ASS nicht aufgenommen worden; sie war wegen ihres Ausgangsverhaltens mit eindeutig bestimmbar vegetativen Störungen eliminiert worden. Ihre Unterschiede zwischen Cinnarizin/ Placebo und Cinnarizin / ASS entsprachen aber den Unterschieden der Mittelwerte der beiden Gruppen.

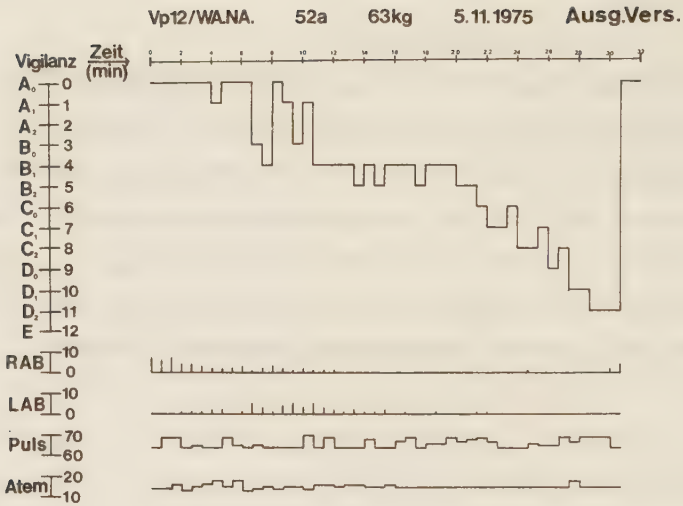


Abb. 36 Beispiel einer Einzelverlaufsdarstellung des Ausgangsverhaltens (VP. 12/WA. NA.)

Wechselnde Vigilanz zu Beginn der Ableitung. Leichte Schlafstadien von der 11. bis zur 20. Minute. Anschließend stetiges Absinken der Vigilanz; plötzliches Erwachen gegen Versuchsende. RAB sind nur im anfänglichen Wachzustand und im Stadium der Ermüdung vorhanden. LAB treten beim Übergang in leichten Schlaf auf und verschwinden ebenfalls im mittleren und tiefen Schlaf.

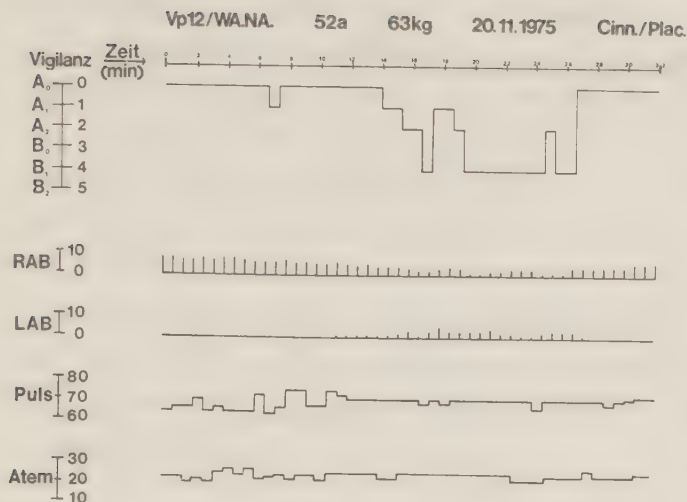


Abb. 37 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Cinnarizin und Placebo (VP 12/WA. NA.)

Bis zur 14. Minute Wachheit, dann Ermüdung und Übergang in eine kurze Phase leichten Schlafes, gefolgt von Wachheit bis zum Versuchsende. RAB während der gesamten Versuchsdauer vorhanden, Abnahme während der Periode des leichten Schlafes. LAB nur während des leichten Schlafes vorhanden.

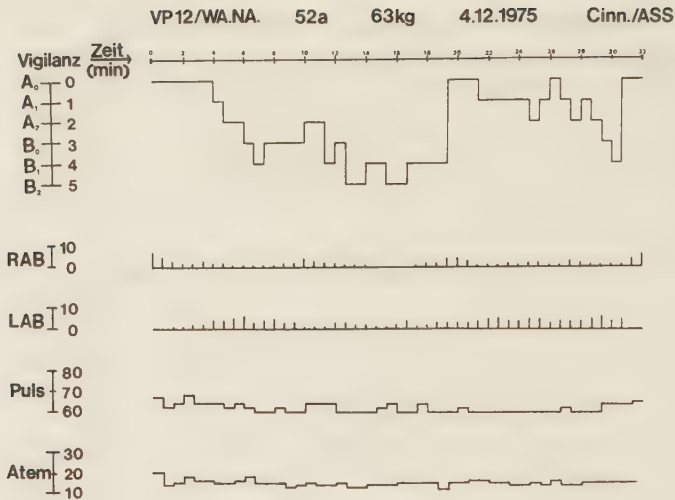


Abb. 38 Die gleiche Versuchsperson nach der Gabe von Cinnarizin und ASS (VP 12/WA. NA.)

Rascher Übergang in leichten Schlaf. Nach 19 Minuten plötzliches Erwachen, dann schneller Wechsel zwischen Einschlafen, leichtem Schlaf und Erwachen. RAB und LAB verhalten sich in Wach- und Schlafzustand annähernd reziprok. Puls und Atmung sind variabel.

Vergleicht man das Verhalten von Versuchsperson 12 mit den aller anderen Testpersonen, so stellt das Ausgangsverhalten zweifellos eine Ausnahme dar. Die Versuchsperson erreichte in diesem Versuch nicht nur die größte aller beobachteten Schlafstiefen (D_2), sondern mit 4,1 (E_{λ}) auch die größte mittlere Schlafstiefe. Diese lag deutlich über den Werten der Zwischen- und Enduntersuchung, welche mit 1,2 (Cinn./Plac.) bzw. 2,2 (Cinn./ASS) ein reguläres Verhalten zeigten. Die Gründe für dieses abnorme Ausgangsverhalten wurden bereits dargelegt.

Die Graphoelemente verdeutlichen das völlig widersprüchliche Verhalten von VP 12.

Im Ausgangsverhalten ist die Anzahl von Vertex-Wellen, K-Komplexen und Sigma-Spindeln mindestens doppelt so groß als nach Gabe von Cinnarizin. Diese Graphoelemente sind, wie bereits erwähnt, typisch für den leichten Schlaf.

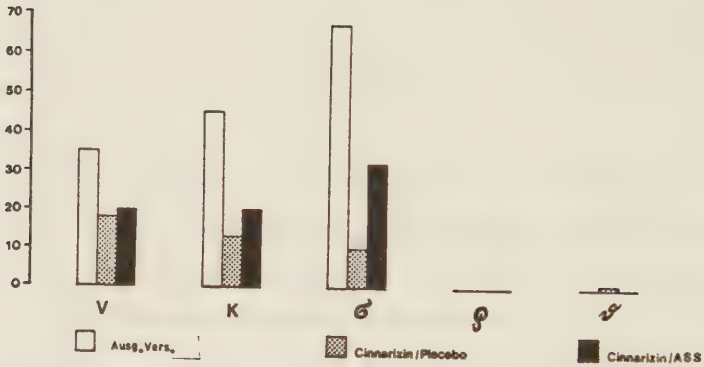


Abb. 39: Säulendarstellung der Indexwerte für die Graphoelemente von VP 12

VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden elektroenzephalographische Untersuchungen benützt, um einen möglichen entspannungsfördernden oder sedierenden Effekt von Cinnarizin und ASS und einer Kombination der beiden Substanzen als Ausdruck einer pharmakodynamischen Beeinflussung zerebraler Neurensysteme zu bestimmen.
2. Von 16 Versuchspersonen mit den Zeichen einer beginnenden zerebrovaskulären Insuffizienz erhielten 8 an 29 aufeinanderfolgenden Tagen eine Basismedikation von Placebo. Vieren von ihnen wurde zusätzlich vom 13. - 15. Tag ASS, Vieren Placebo gegeben. Vom 27. - 29. Tag erhielten die ersten 4 zusätzlich Placebo, die anderen 4 ASS. Der zweiten Gruppe von 8 Personen wurde 29 Tage lang Cinnarizin gegeben; 4 von ihnen erhielten vom 13. - 15. Tag Placebo, die anderen 4 ASS. Vom 27. - 29. Tag wurde den ersten 4 Placebo und den anderen ASS gegeben.

Die systematischen Untersuchungen vom Beginn der Beobachtungen bis zum 15. und 29. Tag umfaßten Protokolle zum subjektiven Befinden, neurologische Elementarbefunde, Leistungstests und polygraphische EEG-Kontrollen.

3. Nur die elektroenzephalographischen **Vigilanz-**bestimmungen ergaben deutliche Änderungen. Sie zeigten beim Bestimmen des Ausgangsverhaltens das Fehlen besonderer Vigilanzschwankungen; es kommt darin eine Erwartungsspannung und Bereitschaftsreaktion bei der ersten Untersuchung zum Ausdruck. Bei den späteren Kontrollen bestanden stärkere Vigilanzschwankungen als Ausdruck einer Gewöhnung an die Untersuchungssituation mit besserer Entspannung. ASS führte in den elektroenzephalographischen Parametern und den Augenbewegungen zu einem weiteren geringen entspannungsfördernden Effekt, bei Cinnarizin war ein geringer sedierender Effekt und bei der Kombination von Cinnarizin mit ASS ein geringer hypnotischer Effekt feststellbar.
4. Die Bestimmung der übrigen Meßgrößen wie Blutdruck, Frequenz von Puls und Atem, der Leistungstests und der neurologischen Elementarbefunde ergab keine Unterschiede.
5. Störende Nebenwirkungen konnten nicht beobachtet werden.

VI. LITERATUR

- | | |
|-----------------|---|
| AL-MONDHIRI, H. | On the mechanism of platelet functions by Aspirin. |
| MARKUS, A.J. | Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1970) |
| SPAET, T.H. | 133 |
| BARTH, P. | Untersuchungen zur Anwendung von Azetylsalicylsäure bei Patienten |
| WALTER, E. | oralen Langzeitanticoagulantien |
| WEBER, E. | Behandlung |
| | Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 78, |
| | (1972) 723-726 |
| BAUST, W. | Ermüdung, Schlaf und Traum |
| | Fischer-Verlag, Stuttgart (1971) |
| BEHRENS, E. | Medikamentöse Beeinflussung der Hirndurchblutung durch Stützeron |
| | Med. Welt 17, (1966) 2029 |
| BERNARD, A. | A double-blind-cross-over clinical |
| GOFFERT, J.M. | evaluation of Cinnarizine |
| | Clin. Trials. J.S. (1968) 945 |

- BREDDIN, K. Plättchenaggregation und -agglutination bei Thrombosen
Zbl. Phlebol. 6, (1967) 372-377
- BREDDIN, K. Prophylaxe und Behandlung arterieller und venöser Thrombosen
Münch. Med. Wschr. 10, (1974) 1852 ff.
- BREDDIN, K. Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Azetylsalizylsäure
SCHARRER, J. Münch. Med. Wschr. 40, (1971) 1284
SCHLEPPING, M.
- CESSION, G. Action antagoniste de la cinnarizine vis-a-vis de l'angiotensine in vivo
Soc. Belge Biol. 158, (1964) 1754
- COOKE, A. The role of acid in the pathogenesis of Aspirin induced gastrointestinal erosions and hemorrhage.
Am. Journ. Dig. (1973) 225-237
- EVANS, G. ET AL.: The effect of Actylsalicylic acid (Aspirin) on platelet function
Blood 30, (1967) 550 ff.

- FISCHGOLD, H. Das Elektroencephalogramm
DREYFUS-BRISAC, C. G. Thieme, Stuttgart (1968)
- FRIEND, D.G. Aspirin: The unique Drug
Arch. Surg. 108, (1974) 765-769
- GOTTSTEIN, U. Pharmacological studies of total
cerebral blood flow in man with
comments on the possibility of
improving regional cerebral
blood flow by drugs.
Acta neurol. Scand. Suppl. 14,
(1965) 136-141
- HELWIG, B. Moderne Arzneimittel; Wissen-
schaftliche Verlagsgesellschaft
Stuttgart (1972)
- HESS, R. Elektroenzephalographische Aspek-
te des Schlafes. In: Der Schlaf.
Neurophysiologische Aspekte,
Jovanovic, U.J. (Hrsg.) J.A.Barth,
München (1969)

- HUTZEL, H. Zur Therapie bei Folgezuständen
zerebraler Mangeldurchblutung
Aertzl. Praxis 20, (1968) 553
- JAGENAU, A.
SCHAPER, W.K.A. Der Einfluß von Cinnarizin auf
die Hirndurchblutung bei anästhe-
sierten Hunden
Janssen-Forschungsbericht
- JOVANOVIĆ, U.J. Der Schlaf, Neurophysiologische
Aspekte, Verlag J. Ambrosius
Barth, München (1969)
- JUNG, R. Physiologie und Pathophysiologie
des Schlafes. Verhandlungen der
Deutschen Gesellschaft für Innere
Medizin Bd. 71 (1965) 288 .
- KIMURA, N. ET AL.: EEG study on cardiovascular
disease
Fol. psychiatr. Jap. 3 (1956)
- KNAPPMANN, J. Erfahrungen mit dem Azetylsali-
zylsäurepräparat Colfarit
Med. Welt 22, (1971) 1929-1930

- KRAYENBÜHL, H. Die vaskulären Erkrankungen im
YASAGIL, M.G. Gebiet der arteria vertebralis
und arteria basialis
G. Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)
- KUGLER, J. Elektroencephalographie in Klinik
und Praxis
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
(1966)
- KUGLER, J. Probleme der elektroencephalographi-
schen Schlafdeskription. In:
Der Schlaf. Neurophysiologische
Aspekte. Jovanovic, U.J. (Hrsg.)
J.A. Barth, München (1969)
- KUGLER, J. K-Komplexe
EEG, EMG 4 (1973) 34-36
- KUGLER, J. Die Quantifizierung des Elektro-
encephalogramms, Beiträge zum
Symposium der Arbeitsgemeinschaft
für Methodik in der Elektroencepha-
lographie
Jongny sur Levey (1973) 135-136

- KUGLER, J. Schlaf und Schlafstörungen
20. Ausseer Symposium, Kongress-
band 1974, S. 167-182
- KUGLER, J. Lamdoid-Wellen (Rho-Wellen) im
LAUB, M. Schlaf. In: Nature of Sleep S
Gustav-Fischer Verlag (1973)
- KUHLO, W. Das Hirnstrombild im Schlaf
Münchn. Med. Wschr. Bd. 107/II
(1965) 1842 ff.
- KUSCHINSKY, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
LULLMANN, H. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1972)
- LUESCHER, E.F. Die Physiologie der Blutplättchen
Schweiz. med. Wschr. 98, (1968)
795-798
- LOOMIS, A.L. Cerebral states during sleep as
HARVEY, E.N. studied by human brain potentials.
HOBART, G.A. J. exper. Psychol. 21, (1937)

- HARSCHNER, G. Der Revisionstest als allgemeiner Leistungstest
Diagnostica XVII/1 (1971)
- MATOS, R. Klinisch-elektroencephalographische Untersuchungen bei Patienten mit Hirnkreislaufinsuffizienz.
Folha Medica Bd. 63, Nr. 3
(1971) 95-103
- PHILIPSZOON, A.J. Influence of Cinnarizine on the labyrinth and on vertigo
Clin. Pharmacol. Ther.3, (1962) 184
- PINELLI, P. Neurophysiologie des rheumatischen Schmerzes. In "Chronische Schmerzzustände in Neurologie und Psychiatrie", herausgegeben v. LECHNER, H., KUGLER, J., FONTANARI, D., Hippokrates-Verlag, Stuttgart, 1976, 15-23
- SAVOLDI, F.
- RECHTSCHAFFEN, A. A manual of standardised terminology, technics and scoring systems of sleep stages of human subjects
KALES, W. NIH Publication Nr. (1968) 204

- | | |
|---|---|
| <p>REIMANN-HUNZICKER
R. und G.J.</p> | <p>Wirkung von Cinnarizin bei Arteriosklerosis cerebri. Besserung der Symptome durch vermehrte Sauerstoffzufuhr und -ausnutzung mittels Cinnarizin, Praxis 58, Nr. 39, (1969) 1239-1242</p> |
| <p>SCHAPER, W.K.A.</p> | <p>Cinnarizine, a specific angiotensine-blocking coronary vasodilator
Life Sciences, 12, (1963) 936</p> |
| <p>SCHARRER, I.
SCHEPPING, K.M.
BREDDIN, K.</p> | <p>Thromboseprophylaxe mit Aspirin?
Der Einfluß von Azetylsalicylsäure auf die Thrombozytenaggregation in vitro und in vivo
Klin. Wschr. 47, (1969) 1318-1324</p> |
| <p>SMITH, M.J.H.
SMITH, P.K.</p> | <p>The Salicylates - a critical bibliographic review.
Interscience Publishers, New-York-London-Sidney 1966</p> |

- SOLFRANK, G. Spontane Vigilanz-Schwankungen
im EEG des Menschen bei Tage
Inaugural-Dissertation, München
1971
- WEIGELIN, E. Zur Objektivierung des zerebralen
durchblutungsfördernden Effektes
vasoaktiver Substanzen unter be-
sonderer Berücksichtigung von
Cinnarizin.
Symposium in Bad Dürkheim, 9. März 1968
Schattauer Verlag Stuttgart
- WILCKE, O. Ergebnisse der Behandlung zerebra-
ler Durchblutungsstörungen mit
Cinnarizin
Med. Welt 17, [(1966) 1472]
- WOLFF, M.R. Probleme der Schlaf-tiefenmessung
seit 1862 in: Der Schlaf
Neurophysiologische Aspekte
JOVANOVIĆ, U.J. (Hrsg.) J.A. Barth
München 1969

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für
die Überlassung des Themas und für seine
Ratschläge und Kritik der vorliegenden
Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch Frau B.
Osterpowitz, sowie allen übrigen Mitar-
beitern des EEG Labors für ihre stets
tatkräftige Unterstützung.

LEBENS LAUF

Am 28. November 1952 in Landshut geboren

Eltern: Ludwig und Mathilde Wittmann, geb. Gratzl

1959 - 1963 Besuch der Grundschule

1963 - 1972 Besuch des Neusprachlichen Gymnasiums

1972 Abitur

Ab WS 72/73 Studium der Zahnmedizin an der LMU München

1975 Physikum

1978 Staatsexamen

